



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

(11) BR 112013001632-9 B1



(22) Data do Depósito: 27/07/2011

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE FABRICAR UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 413/12; C07D 413/14; A61K 31/506; A61P 27/00; A61P 37/06.

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2010 US 61/368570.

(73) Titular(es): RIGEL PHARMACEUTICALS.

(72) Inventor(es): HUI LI; THILO J. HECKRODT; YAN CHEN; DARREN JOHN MCMURTRIE; VANESSA TAYLOR; RAJINDER SINGH; PINGYU DING; ROSE YEN.

(86) Pedido PCT: PCT US2011045609 de 27/07/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/015972 de 02/02/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/01/2013

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE FABRICAR UM COMPOSTO São divulgados compostos da fórmula I, composições que os contenham, e métodos de uso para os compostos e com posições no tratamento de condições em que a modulação do trajeto de JAK ou a inibição das JAK quinases, particularmente JAK 2 e JAK3, são terapeuticamente úteis. Também são divulgados métodos de fabricar os compostos.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE FABRICAR UM COMPOSTO”

INTRODUÇÃO

Campo

[0001] A presente divulgação diz respeito a compostos e métodos para o seu uso na modulação do trajeto da JAK, inibição de uma ou mais JAK quinases e no tratamento de condições em que a modulação do trajeto da JAK ou inibição das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis.

Fundamentos

[0002] As Janus Quinases (ou JAK) são uma família de tirosina quinases de proteína citoplásmica que inclui JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Cada uma das JAK quinases é seletiva quanto os receptores de certas citocinas, embora JAK quinases múltiplas possam ser afetadas pela citocina particular ou trajetos de sinalização. Estudos sugerem que a JAK3 associa-se com a cadeia gama comum (γ_c) dos vários receptores de citocina. Em particular, a JAK3 seletivamente se liga aos receptores e é parte do trajeto de sinalização da citocina para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. A quinase JAK1 interage, entre outros, com os receptores para as citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, enquanto que a JAK2 interage, entre outros, com os receptores para IL-9 e TNF- α . Na ligação de certas citocinas aos seus receptores (por exemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), a oligomerização do receptor ocorre, resultando nas caudas citoplásmicas de JAK quinases associadas sendo levadas em proximidade e facilitando a trans-fosforilação de resíduos de tirosina na JAK quinase. Esta trans-fosforilação resulta na ativação da JAK quinase.

[0003] As JAK quinases fosforiladas ligam-se a várias proteínas Transdutoras de Sinal e Ativadoras de Transcrição (STAT). Estas proteínas

STAT, que são proteínas de ligação de DNA ativadas pela fosforilação de resíduos de tirosina, funcionam tanto como moléculas de sinalização quanto fatores de transcrição e por fim ligam-se às sequências de DNA específicas presentes nos promotores de genes responsivos à citocina (Leonard *et al.*, (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105: 877-888). A sinalização de JAK/STAT foi implicada na mediação de muitas respostas imunes anormais tais como alergias, asma, doenças autoimunes tais como rejeição a transplante (aloenxerto), artrite reumatóide, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, assim como em malignidades sólidas e hematológicas tais como leucemia e linfomas. Para uma revisão da intervenção farmacêutica do trajeto da JAK/STAT ver Frank, (1999), Mol. Med. 5: 432: 456 e Seidel *et al.*, (2000), Oncogene 19: 2645-2656.

[0004] Em particular, a JAK3 foi implicada em uma variedade processos biológicos. Por exemplo, a proliferação e sobrevivência de mastóides de murino induzidas por IL-4 e IL-9 foram mostradas serem dependentes da sinalização de JAK3 e cadeia gama (Suzuki *et al.*, (2000), Blood 96: 2172-2180). Tendo um papel crucial nas respostas desgranulação de mastóide mediadas pelo receptor de IgE (Malaviya *et al.*, (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813), a inibição da JAK3 quinase foi mostrada prevenir as reações de hipersensibilidade tipo I, incluindo a anafilaxia (Malaviya *et al.*, (1999), J. Biol. Chem. 274: 27028-27038). A inibição de JAK3 também foi mostrado resultar na supressão imune para a rejeição de aloenxerto (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33: 3268-3270). As quinases, particularmente as JAK3 quinases, também foram implicadas no mecanismo envolvido em estágios iniciais e posteriores da artrite reumatóide (Muller-Ladner *et al.*, (2000), J. Immunol. 164: 3894-3901); esclerose lateral amiotrófica familiar (Trieu *et al.*, (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267: 22-25); leucemia (Sudbeck *et al.*, (1999), Clin. Cancer Res. 5: 1569-

1582); micose fungóide, uma forma de linfoma de célula T (Nielsen *et al.*, (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 6764-6769); e crescimento de célula anormal (Yu *et al.*, (1997), *J. Immunol.* 159: 5206-5210; Catlett-Falcona *et al.*, (1999), *Immunity* 10: 105-115).

[0005] As JAK quinases, incluindo JAK3, são abundantemente expressadas em células leucêmicas primárias de crianças com leucemia Infoblástica aguda, a forma mais comum de câncer infantil, e estudos têm correlacionado a ativação de STAT em certas células com sinais que regulam a apoptose (Demoulin *et al.*, (1996), *Mol. Cell. Biol.* 16: 4710-6; Jurlander *et al.*, (1997), *Blood*. 89: 4146-52; Kaneko *et al.*, (1997), *Clin. Exp. Immun.* 109: 185-193; e Nakamura *et al.*, (1996), *J. Biol. Chem.* 271: 19483-8). Eles também são conhecidos ser importantes para a diferenciação, função e sobrevivência de linfócito. Em particular, JAK3 desempenha um papel essencial na função de linfócitos, macrófagos, e mastóides. Dada a importância das JAK quinases, particularmente a JAK3, compostos que modulam o trajeto de JAK, incluindo aqueles seletivos para JAK3, podem ser úteis para tratar doenças ou condições onde a função de linfócitos, macrófagos, ou mastóides está envolvida (Kudlacz *et al.*, (2004) *Am. J. Transplant* 4: 51-57; Changelian (2003) *Science* 302: 875-878). As condições em que o alvejamento do trajeto de JAK ou modulação das JAK quinases, particularmente JAK3, são considerados ser terapeuticamente úteis incluem, leucemia, linfoma, rejeição de transplante (por exemplo, rejeição de transplante de ilhotas pancreáticas, aplicações em transplante de medula óssea (por exemplo, doença do enxerto-versus-hospedeiro), doenças autoimunes (por exemplo, diabetes), e inflamação (por exemplo, asma, reações alérgicas). As condições que podem se beneficiar da inibição de JAK3 são debatidas em maiores detalhes abaixo.

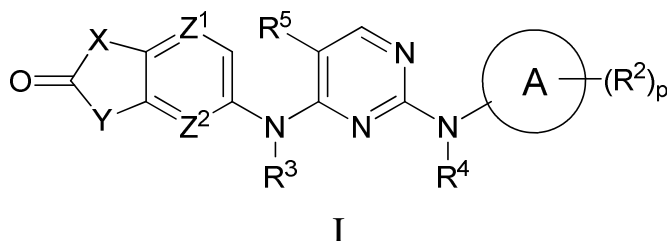
[0006] Em vista das numerosas condições que são consideradas

beneficiar-se pelo tratamento que envolve a modulação do trajeto de JAK está imediatamente evidente que o novos compostos que modulam os trajetos de JAK e métodos de usar estes compostos devem fornecer benefícios terapêuticos substanciais a uma ampla variedade pacientes. São aqui fornecidos novos compostos de 2,4-pirimidinodiamina para o uso no tratamento de condições em que o alvejamento do trajeto de JAK ou inibição das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis.

SUMÁRIO

[0007] Em uma forma de realização, a presente divulgação é direcionada aos compostos, pró-drogas, e métodos de usar estes compostos e seus pró-drogas no tratamento de condições em que a modulação do trajeto de JAK ou a inibição das JAK quinases, particularmente JAK2, JAK3, ou ambas, serão terapeuticamente úteis.

[0008] Uma forma de realização é um composto da fórmula I, um sal deste, ou uma composição farmacêutica que inclui o composto:



onde:

[0009] X e Y são cada um independentemente O, S, S(O), SO₂ ou NR¹;

[00010] cada R¹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, C(O)-alquila C₁₋₆, CO₂-alquila C₁₋₆ ou R⁵⁰;

[00011] cada R⁵⁰ é -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, onde A é O ou S; cada R⁹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituído ou arilalquila C₇₋₁₆ opcionalmente substituído; ou alternativamente, dois R⁹, juntos com o

carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} opcionalmente substituído ou um heteroarilciclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituído; R^{10} é R^a , $-P(O)(OR^{11})_2$, $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ ou $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$; cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência R^a ou um grupo catiônico monovalente; ou dois R^{11} , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros, ou dois R^{11} juntos representam um grupo catiônico bivalente; cada R^{12} é independentemente para cada ocorrência R_c ou -alquila C_{1-3} $-N(R_c)_2$; ou dois R^{12} , cada um em nitrogênios separados de $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo de bisamida do ácido fosfônico cíclico de 4 a 8 membros; ou um R^{12} junto com R^{11} do grupo $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo de fosfonamidato cíclico de 4 a 8 membros;

[00012] o anel A é um arila C_{6-10} ou um heteroarila de 5 a 10 membros; cada R^2 é independentemente para cada ocorrência H, R^e , R^b , R^e substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a , R^b ou ambos, $-OR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-SR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-C(O)R^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-S(O)_2R^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ ou $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

[00013] cada R^a é independentemente para cada ocorrência H, deutério, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíciclica de 3 a 10 membros, heteroalícicliclilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[00014] cada R^b é independentemente para cada ocorrência =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, halo-alquilóxi C1-3, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂H, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ ou -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

[00015] cada R^c é independentemente para cada ocorrência R^a , ou, alternativamente, dois R^c são tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heteroalíciclica de 3 a 10 membros ou um heteroarila de 5 a 10 membros que podem opcionalmente incluir um ou mais dos mesmos ou diferentes heteroátomos adicionais e que são opcionalmente substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^d ;

[00016] cada R^d é =O, -OR^a, halo-alquilóxi C1-3, alquila C_{1-6} , =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)-haloalquila C_{1-6} , -S(O)₂ haloalquila C_{1-6} , -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a) haloalquila C_{1-6} , -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a,

$-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ ou $-N(R^a)C(O)$ haloalquila C_{1-6} ; dois R^d , tomados junto com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam-se para formar um anel mono ou bicíclico de 3 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo de um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a ;

[00017] cada R^e é independentemente para cada ocorrência alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíciclica de 3 a 10 membros, heteroalícicliclalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[00018] p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00019] cada m é 1, 2 ou 3;

[00020] cada n é 0, 1, 2 ou 3;

[00021] dois grupos R^2 , tomados juntos com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam-se para formar um anel mono ou bicíclico de 4 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a e/ou R^b ;

[00022] Z^1 e Z^2 são cada um independentemente CH, CR^2 ou N;

[00023] R^3 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ;

[00024] R^4 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ; e

[00025] R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído, alquinila, hidróxi, alcóxi C_{1-6} opcionalmente substituído, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$.

[00026] Uma outra forma de realização é um método de inibir uma atividade uma JAK quinase, que inclui contatar a JAK quinase com uma quantidade um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase

onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito. Em uma forma de realização o contato é feito *in vitro*, em uma outra forma de realização o contato é feito *in vivo*.

[00027] Uma outra forma de realização é um método de tratar uma doença autoimune mediada pela célula T, que inclui administrar a um paciente que sofre de uma tal doença autoimune uma quantidade um composto eficaz para tratar a doença autoimune onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito.

[00028] Uma outra forma de realização é um método de tratar rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, que inclui administrar ao receptor de transplante uma quantidade um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito. A administração neste contexto pode incluir contatar um órgão transplantado com um composto ou composição farmacêutica aqui descritos antes do transplante e/ou concorrente com administração ao receptor de transplante.

[00029] Ainda uma outra forma de realização é um método de tratar uma reação de hipersensibilidade Tipo IV, que inclui administrar a um paciente uma quantidade um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito.

[00030] Uma outra forma de realização é um método de tratar uma doença ou distúrbio ocular, que inclui administrar a um paciente uma quantidade um composto eficaz para tratar ou prevenir a doença ou distúrbio ocular onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito.

[00031] Uma outra forma de realização é um método de inibir uma cascata de transdução de sinal em que JAK3 quinase desempenha um papel, que inclui contatar uma célula que expressa um receptor envolvido em uma

tal cascata de sinalização com um composto onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito.

[00032] Uma forma de realização é um método de tratar uma doença mediada pela JAK quinase, que inclui administrar a um paciente uma quantidade composta eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada pela JAK quinase onde o composto está de acordo com a fórmula I como aqui descrito.

[00033] Uma outra forma de realização é uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I como aqui descrito. Terapia usando os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e formulações farmacêuticas aqui descritas pode ser aplicada sozinha, ou a mesma pode ser aplicada em combinação com ou adjuntivamente para outras terapias imunossupressivas.

[00034] Uma outra forma de realização é um kit que inclui um composto da fórmula I como aqui descrito, uma pró-droga deste ou composição farmacêutica que inclui um composto deste, embalagem e instruções para o uso.

[00035] Uma outra forma de realização é uma formulação de dosagem única que inclui um composto da fórmula I como aqui descrito, uma pró-droga deste ou composição farmacêutica que inclui um composto da fórmula I.

[00036] Outras formas de realização incluem métodos de usar o compostos para triar quanto a outros agentes usados para tratar ou prevenir uma doença mediada pela JAK quinase.

[00037] Outras formas de realização incluem métodos de fabricar os compostos aqui descritos.

[00038] Descrição mais detalhada para estas e outras formas de realização é fornecida abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Visão Geral

[00039] A invenção inclui os compostos da fórmula I e as composições e métodos usando estes compostos no tratamento de condições em que a modulação do trajeto de JAK ou inibição das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis. As formulações, usos como agentes de triagem e outras utilidades também são descritas.

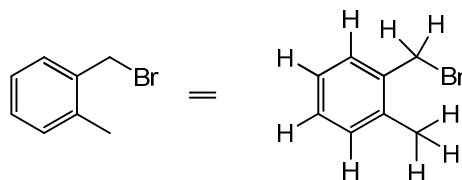
Termos

[00040] Como aqui usado, as seguintes palavras e frases são intencionadas ter os significados como apresentados abaixo, exceto até o grau em que o contexto em que eles são usados indique de outro modo ou sejam expressamente definidos significar alguma coisa diferente.

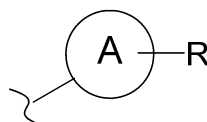
[00041] O símbolo “—” significa uma ligação única, “=” significa uma ligação dupla, “≡” significa uma ligação tripla. O símbolo “~” refere-se a um grupo em uma ligação dupla como ocupando cada posição no término da ligação dupla à qual o símbolo está ligado; isto é, a geometria, E- ou Z-, da ligação dupla é ambígua e ambos os isômeros são intencionados a serem incluídos. Quando um grupo é representado removido da sua fórmula precursora, o “~” símbolo será usado no final da ligação que foi teoricamente clivada de modo a separar o grupo da sua fórmula estrutural precursora.

[00042] Quando as estruturas químicas são representadas ou descritas, a menos que explicitamente de outro modo estabelecidas, todos os carbonos são assumidos ter a substituição de hidrogênio para se conformar com uma valência de quatro. Por exemplo, na estrutura à esquerda do esquemático abaixo existem nove hidrogênios implicados. Os nove hidrogênios são representados na estrutura à direita. As vezes um átomo particular na estrutura é descrito na fórmula textual como tendo um hidrogênio ou hidrogênios como substituição (expressamente hidrogênio definido), por exemplo, -CH₂CH₂-.

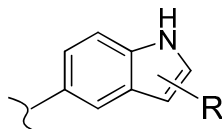
Seria entendido por uma pessoa habilitada na técnica que as técnicas descritivas anteriormente mencionadas são comuns técnicas químicas para fornecer brevidade e simplicidade para a descrição de estruturas de outro modo complexas.



[00043] Neste pedido, algumas estruturas de anel são representadas genericamente e serão descritas textualmente. Por exemplo, no esquemático abaixo se o anel A é usado para descrever um fenila, existem no máximo quatro hidrogênios no anel A (quando R não é H).

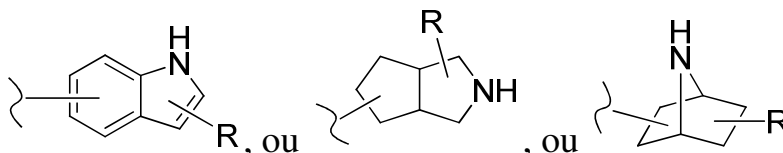


[00044] Se um grupo R é representado como “flutuante” em um sistema de anel, como por exemplo no grupo:



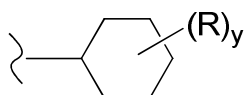
[00045] depois, a menos que de outro modo definido, um substituinte R pode residir em qualquer átomo do sistema do anel bicíclico fundido, excluindo o átomo que carrega a ligação com o símbolo “~”, contanto que uma estrutura estável seja formada. Nos exemplos representados, o grupo R pode residir em um átomo no anel de 5 membros ou no de 6 membros do sistema de anel de indolila.

[00046] Quando existem mais do que um tal grupo “flutuante” representado, como por exemplo nas fórmulas:

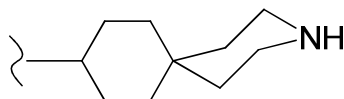


[00047] onde existem dois grupos, a saber, o R e a ligação que indica a ligação a uma estrutura precursora; depois, a menos que de outro modo definido, os grupos “flutuantes” podem residir em qualquer um dos átomos do sistema de anel, mais uma vez assumindo que cada um substitui um hidrogênio representado, implicado, ou expressamente definido no sistema de anel e um composto quimicamente estável seria formado por um tal arranjo.

[00048] Quando um grupo R é representado como existindo em um sistema de anel contendo carbonos saturados, como por exemplo na fórmula:



[00049] onde, neste exemplo, y pode ser mais do que um, assumindo que cada um substitui um hidrogênio correntemente representado, implicado, ou expressamente definido no anel; então, a menos que de outro modo definido, dois R's podem residir no mesmo carbono. Um exemplo simples é quando R é um grupo metila; pode existir um dimetila geminal em um carbono do anel representado (um carbono “anelar”). Em outro exemplo, dois R's no mesmo carbono, que inclui este mesmo carbono, podem formar um anel, criando assim uma estrutura de anel espirocíclico (um grupo “espirociclila”). Usando o exemplo anterior, onde dois R's formam, por exemplo, um anel de piperidina em um arranjo espirocíclico com o cicloexano, como por exemplo na fórmula:



[00050] “Alquila” no seu sentido mais amplo é intencionado a incluir estruturas de hidrocarboneto lineares, ramificadas, ou cíclicas, e combinações destas. Os grupos alquila podem ser totalmente saturados ou com uma ou mais unidades de insaturação, mas não aromáticas. No geral os grupos alquila são definidos por um subscrito, um número inteiro fixo ou uma faixa de números inteiros. Por exemplo, “alquila C₈” inclui n-octila, iso-octila, 3-

octinila, cicloexeniletila, cicloexiletila, e outros; onde o subscrito “8” designa que todos os grupos definidos por este termo têm um número de carbono fixo de oito. Em um outro exemplo, o termo “alquila C₁₋₆” refere-se aos grupos alquila tendo de um a seis átomos de carbono e, dependendo de qualquer insaturação, ramificações e/ou anéis, o número necessário de hidrogênios. Os exemplos de grupos alquila C₁₋₆ incluem metila, etila, vinila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, isobutila, isobutenila, pentila, pentinila, hexila, cicloexila, hexenila, e outros. Quando um resíduo de alquila tendo um número específico de carbonos é genericamente mencionado, todos os isômeros geométricos tendo este número de carbonos são intencionados a serem abrangidos. Por exemplo, “propila” ou “alquila C₃” cada um inclui n-propila, c-propila, propenila, propinila, e isopropila. Cicloalquila é um subconjunto de alquila e inclui grupos de hidrocarboneto cíclico de três a treze átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila, norbornenila, c-hexenila, adamantila e outros. Como mencionado, alquila refere-se a resíduos alcanila, alquenila, e alquinila (e combinações destes) - é intencionado incluir, por exemplo, cicloexil-metila, vinila, alila, isoprenila, e outros. Um alquila com um número particular de carbonos pode ser mencionado usando uma restrição geométrica mais específica mas ainda genérica, por exemplo, “cicloalquila C₃₋₆” que significa apenas cicloalquilas tendo entre 3 e 6 carbonos são intencionados a serem incluídos nesta definição particular. A menos que de outro modo especificado, grupos alquila, sejam sozinhos ou parte de um outro grupo, por exemplo, -C(O)alquila, têm de um a vinte carbonos, isto é alquila C₁₋₂₀. No exemplo “-C(O)alquila,” onde não há nenhuma limitação de contagem de carbono definida, o carbonila do grupo -C(O)alquila não é incluído na contagem de carbono, visto que “alquila” é genericamente designado. Mas onde uma limitação de carbono específica é dada, por exemplo, no termo

“alquila C₁₋₂₀ opcionalmente substituído,” onde a substituição opcional inclui “oxo” o carbono de qualquer uma das carbonilas formadas por tal substituição de “oxo” são incluídos na contagem de carbono visto que estas foram parte da limitação de contagem de carbono original. Entretanto, mais uma vez referindo-se ao “alquila C₁₋₂₀ opcionalmente substituído,” se substituição opcional inclui grupos contendo carbono, por exemplo, -CH₂CO₂H, os dois carbonos neste grupo não são incluídos na limitação do carbono do alquila C₁₋₂₀.

[00051] Quando um limite de número de carbono é dado no começo de um termo que ele próprio compreende dois termos, a limitação do número de carbono é entendido como inclusivo para ambos os termos. Por exemplo, para o termo “arilalquila C₇₋₁₄,” ambas as porções “arila” e “alquila” do termo são incluídas na contagem de carbono, um máximo de 14 neste exemplo, mas grupos substituintes adicionais sobre os mesmos não são incluídos na contagem de átomo a menos que eles incorporem um carbono da contagem de carbono designada do grupo, como no exemplo de “oxo” acima. Do mesmo modo quando um limite do número de átomo é dado, por exemplo “heteroarilalquila de 6 a 14 membros,” tanto a porção “heteroarila” quanto a “alquila” são incluídas na limitação da contagem de átomo, mas grupos substituintes adicionais sobre elas não são incluídos na contagem de átomo a menos que eles incorporem um carbono da contagem de carbono designada do grupo. Em um outro exemplo, “cicloalquilalquila C₄₋₁₀” significa um cicloalquila ligado à estrutura precursora por intermédio de um alquilenos, alquilideno ou alquilidino; neste exemplo o grupo é limitado a 10 carbonos inclusive das subunidades de alquilenos, alquilideno ou alquilidino. Como um outro exemplo, a porção “alquila”, por exemplo, de “arilalquila C₇₋₁₄” é intencionada a incluir alquilenos, alquilideno ou alquilidino, a menos que de outro modo estabelecido, por exemplo como nos termos “arilalquilenos C₇₋₁₄”

ou “arila C₆₋₁₀-CH₂CH₂-.”

[00052] “Alquileno” refere-se ao radical bivalente reto, ramificado e cíclico (e combinações destes) que consiste unicamente de átomos de carbono e hidrogênio, não contendo nenhuma insaturação e tendo de um a dez átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno e outros. Alquileno é como alquila, referindo-se aos mesmos resíduos como alquila, mas tendo dois pontos de ligação e, de modo específico, totalmente saturado. Os exemplos de alquileno incluem etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), ciclohexan-1,4-diila e outros.

[00053] “Alquilideno” refere-se ao radical bivalente reto, ramificado e cíclico (e combinações destes) insaturado que consiste unicamente de átomos de carbono e hidrogênio, tendo de dois a dez átomos de carbono, por exemplo, etilideno, propilideno, n-butilideno, e outros. Alquilideno é como o alquila, com referência aos mesmos resíduos como alquila, mas tendo dois pontos de ligação e, especificamente, pelo menos uma unidade insaturação de ligação dupla. Os exemplos de alquilideno incluem vinilideno (-CH=CH-), cicloexilvinilideno (-CH=C(C₆H₁₃)-), cicloexen-1,4-diila e outros.

[00054] “Alquilidino” refere-se ao radical bivalente reto, ramificado e cíclico (e combinações destes) insaturado que consiste unicamente de átomos de carbono e hidrogênio tendo de dois a dez átomos de carbono, por exemplo, propilid-2-inila, n-butilid-1-inila, e outros. Alquilidino é como alquila, com referência aos mesmos resíduos como alquila, mas tendo dois pontos de ligação e, especificamente, pelo menos uma unidade insaturação de ligação tripla.

[00055] Qualquer um dos radicais “alquileno,” “alquilideno” e “alquilidino” acima, quando opcionalmente substituído, pode conter substituição de alquila que por si só pode conter insaturação. Por exemplo, 2-

(2-feniletinil-but-3-enil)-naftaleno (nome IUPAC) contém um radical n-butilid-3-inila com um substituinte vinila na posição 2 do radical. As combinações de alquilas e substituições contendo carbono sobre elas são limitadas a trinta átomos de carbono.

[00056] “Alcóxi” refere-se ao grupo -O-alquila, onde alquila é como aqui definido. Alcóxi inclui, por intermédio de exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, t-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, cicloexilóxi, cicloexenilóxi, ciclopropilmetilóxi, e outros.

[00057] “Haloalquilóxi” refere-se ao grupo -O-alquila, onde alquila é como aqui definido, e além disso, alquila é substituído com um ou mais halógenos. Por intermédio de exemplo, um grupo halo-alquilóxi C_{1-3} inclui -OCF₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂CH₂I, -OC(CH₃)₂Br, -OCH₂Cl e outros.

[00058] “Acila” refere-se aos grupos -C(O)H, -C(O)alquila, -C(O)arila, -C(O)heterociclila, -(O)arilalquila ou -C(O)heterociclilalquila.

[00059] “ α -Aminoácidos” referem-se aos α -aminoácidos que ocorrem naturalmente e comercialmente disponíveis e seus isômeros óticos. Os α -aminoácidos naturais e comercialmente disponíveis típicos são glicina, alanina, serina, homoserina, treonina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, ornitina, histidina, arginina, cisteína, homocisteína, metionina, fenilalanina, homofenilalanina, fenilglicina, orto-tirosina, meta-tirosina, para-tirosina, triptofano, glutamina, asparagina, prolina e hidroxiprolina. Uma “cadeia lateral de um α -aminoácido” refere-se ao radical encontrado no carbono α de um α -aminoácido como definido acima, por exemplo, hidrogênio (para glicina), metila (para alanina), benzila (para fenilalanina), etc.

[00060] “Amino” refere-se ao grupo -NH₂.

[00061] “Amida” refere-se ao grupo -C(O)NH₂ ou -N(H)acila.

[00062] “Arila” (as vezes aludido como “Ar”) refere-se a um grupo carbocíclico aromático monovalente, a menos que de outro modo especificado, de 6 a 15 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, fenila) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, naftila ou antrila) anéis condensados estes que podem ser aromáticos ou não (por exemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ila, 9,10-diidrofenantrenila, indanila, tetralinila, e fluorenila e outros), contanto que o ponto de ligação seja através de um átomo de uma porção aromática do grupo arila e a porção aromática no ponto de ligação contém apenas carbonos no anel aromático. Se alguma porção de anel aromático contém um heteroátomo, o grupo é um heteroarila e não um arila. Os grupos arila são monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos.

[00063] “Arileno” refere-se a um arila que tem pelo menos dois grupos ligados a ele. Para um exemplo mais específico, “fenileno” refere-se a um radical de anel fenila bivalente. Um fenileno, pode assim ter mais do que dois grupos ligados, mas é definido por um mínimo de dois grupos que não hidrogênio ligados a ele.

[00064] “Arilalquila”, algumas vezes “aralquila” refere-se a um resíduo em que uma porção de arila é ligada a uma estrutura precursora por intermédio de um de um radical de alquilenos, alquilideno, ou alquilidino. Os exemplos incluem benzila, fenetila, fenilvinila, fenilalila e outros. Quando especificado como “opcionalmente substituído,” tanto o arila, quanto a porção de alquilenos, alquilideno, ou alquilidino correspondente de um grupo arilalquila podem ser opcionalmente substituídos. Por intermédio de exemplo, “arilalquila C₇₋₁₁” refere-se a um arilalquila limitado a um total de onze carbonos, por exemplo, um feniletila, um fenilvinila, um fenilpentila e um naftilmetila são todos exemplos de um grupo “arilalquila C₇₋₁₁”.

[00065] “Arlóxi” refere-se ao grupo -O-arila, onde arila é como aqui

definido, que inclui, Por intermédio de exemplo, fenóxi, naftóxi, e outros.

[00066] “Carboxila,” “carbóxi” ou “carboxilato” referem-se ao $\text{-CO}_2\text{H}$ ou seus sais.

[00067] “Éster carboxílico” ou “éster de carbóxi” ou “éster” refere-se ao grupo $\text{-CO}_2\text{alquila}$, $\text{-CO}_2\text{arila}$, $\text{-CO}_2\text{heterociclila}$, $\text{-CO}_2\text{arilalquila}$ ou $\text{-CO}_2\text{heterociclilalquila}$.

[00068] “Carbonato” refere-se ao grupo $\text{-OCO}_2\text{alquila}$, $\text{-OCO}_2\text{arila}$, $\text{-OCO}_2\text{heterociclila}$, $\text{-OCO}_2\text{arilalquila}$ ou $\text{-OCO}_2\text{heterociclilalquila}$.

[00069] “Carbamato” refere-se ao grupo -OC(O)NH_2 , -N(H)-carboxila ou éster -N(H)carboxílico .

[00070] “Ciano” ou “nitrila” refere-se ao grupo -CN .

[00071] “Formila” refere-se ao grupo acila específico -C(O)H .

[00072] “Halo” ou “halógeno” refere-se ao flúor, cloro, bromo e iodo.

[00073] “Haloalquila” e “haloarila” referem-se genericamente aos radicais alquila e arila que são substituídos com um ou mais halógenos, respectivamente. Por intermédio de exemplo “dialoarila,” “dialoalquila,” “trialoarila” etc. referem-se a arila e alquila substituído com uma pluralidade halógenos, mas não necessariamente uma pluralidade do mesmo halógeno; assim 4-cloro-3-fluorofenila é um grupo dialoarila.

[00074] “Heteroalquila” refere-se a um alquila onde um ou mais, mas não todos, carbonos são substituídos com um heteroátomo. Um grupo heteroalquila tem geometria linear ou ramificada. Por intermédio de exemplo, um “heteroalquila de 2 a 6 membros” é um grupo que pode conter não mais do que 5 átomos de carbono, porque pelo menos um dos 6 átomos máximos devem ser um heteroátomo, e o grupo é linear ou ramificado. Também, para os propósitos desta invenção, um grupo heteroalquila sempre começa com um átomo de carbono, isto é, embora um heteroalquila possa conter um ou mais heteroátomos, o ponto de ligação á molécula precursora não é um

heteroátomo. Um grupo heteroalquila de 2 a 6 membros inclui, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ e outros, onde X é O, NH, Nalquila C_{1-6} e $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, por exemplo.

[00075] “Perhalo” como um modificador significa que o grupo assim modificado tem todos os seus hidrogênios disponíveis substituídos com halógenos. Um exemplo seria “perhaloalquila.” Perhaloalquilas incluem $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, percloroetila e outros.

[00076] “Hidróxi” ou “hidroxila” referem-se ao grupo $-\text{OH}$.

[00077] “Heteroátomo” refere-se a O, S, N, ou P.

[00078] “Heterociclila” no sentido mais amplo inclui sistemas de anel aromático e não aromático e mais especificamente refere-se a um radical do anel de três a quinze membros estável que consiste de átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos. Para os propósitos desta invenção, o radical heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos ou ligados em ponte assim como sistemas espirocíclicos; e os átomos de nitrogênio, fósforo, carbono ou enxofre no radical heterociclila podem ser opcionalmente oxidados aos vários estados de oxidação. Em um exemplo específico, o grupo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, refere-se às ligações $-\text{S}-$ (sulfeto), $-\text{S}(\text{O})-$ (sulfóxido), e $-\text{SO}_2-$ (sulfona). Por conveniência, nitrogênios, particularmente mas não exclusivamente, aqueles definidos como nitrogênios aromáticos anelares, são intencionados a incluir a sua forma de N-óxido correspondente, embora não explicitamente definido como tal em um exemplo particular. Assim, para um composto tendo, por exemplo, um anel de piridila; o piridil-N-óxido correspondente é intencionado a ser incluído nos compostos presentemente divulgados. Além disso, átomos de nitrogênio anelares podem ser opcionalmente quaternizados. “Heterociclo” inclui heteroarila e heteroalíclicila, isto é um anel heterocíclico pode ser parcial ou totalmente saturado ou aromático. Assim um termo tal como

“heterociclilalquila” inclui heteroalícicliclilalquilas e heteroarilalquilas. Os exemplos de radicais de heterociclila incluem, mas não são limitados a, azetidinila, acridinila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzofuranila, carbazóila, cinolinila, dioxolanila, indolizinila, naftiridinila, perhidroazepinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetrazóila, tetraidroisoquinolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxoazepinila, azepinila, pirrolila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, diidropiridinila, tetraidro-piridinila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxazolidinila, triazolila, isoxazolila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinila, indolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octaidro-indolila, octaidroisoindolila, quinolila, isoquinolila, decahidroiso-quinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, diazabícicloeptano, diazapano, diazepina, tetraidrofurila, tetraidropiranila, tienila, benzotieniíla, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfona, dioxafosfolanila, e oxadiazolila.

[00079] “Heteroarila” refere-se a um grupo aromático tendo de 1 a 10 átomos de carbono anelares e 1 a 4 heteroátomos anelares. Os grupos heteroarila têm pelo menos um componente de anel aromático, mas heteroarilas podem ser tralmente insaturados ou parcialmente insaturados. Se algum anel aromático no grupo tem um heteroátomo, então o grupo é um heteroarila, mesmo, por exemplo, se outros anéis aromáticos no grupo não têm nenhum dos heteroátomos. Por exemplo, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-ila, indolila e benzimidazolila são “heteroarilas.” Os grupos heteroarila podem ter um único anel (por exemplo, piridinila, imidazolila ou

furila) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, indolizinila, quinolinila, benzimidazolila ou benzotienila), onde os anéis condensados podem ser aromáticos e/ou conter um heteroátomo ou não, contanto que o ponto de ligação à molécula precursora seja através de um átomo da porção aromática do grupo heteroarila. Em uma forma de realização, o(s) átomo(s) do anel de nitrogênio e/ou enxofre do grupo heteroarila são opcionalmente oxidados para fornecer as porções de N-óxido ($N \rightarrow O$), sulfinila, ou sulfonila. Os compostos aqui descritos contêm fósforo, em um anel heterocíclico ou não, incluindo as formas oxidadas de fósforo. Os grupos heteroarila são monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos.

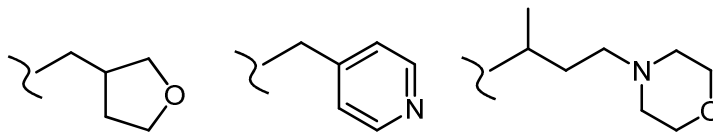
[00080] “Heteroarilóxi” refere-se ao -O-heteroarila.

[00081] “Heteroarileno” genericamente refere-se a qualquer heteroarila que tem pelo menos dois grupos ligados a ele. Para um exemplo mais específico, “piridileno” refere-se a um radical de anel de piridila bivalente. Um piridileno, assim pode ter mais do que dois grupos ligados, mas é definido por um mínimo de dois grupos que não hidrogênio ligados a ele.

[00082] “Heteroalíclico” refere-se especificamente a um radical de heterociclila não aromático. Um heteroalíclico pode conter insaturação, mas não é aromático. Como mencionado, arilas e heteroarilas são ligados à estrutura precursora por intermédio de um anel aromático. Assim, por exemplo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-4-ila é um heteroalíclico, enquanto que 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ila é um arila. Em um outro exemplo, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-4-ila é um heteroalíclico, enquanto que 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-ila é um heteroarila.

[00083] “Heterociclilalquila” refere-se a um grupo heterociclila ligado à estrutura precursora por intermédio de por exemplo um ligador de alquilenos. Por via de exemplo, o termo “heterociclilalquila C_{5-14} ” inclui grupos tais como (tetraidrofurano-3-il)metila, (piridin-4-il)metil e 4-(morfolin-4-il)butan-

2-ila, representados abaixo.



[00084] “Heterociclilóxi” refere-se ao grupo -O-heterociclila.

[00085] “Heterociclilalquilóxi” refere-se ao grupo -O-heterociclilalquila.

[00086] “Nitro” refere-se ao grupo -NO₂.

[00087] “Oxo” refere-se a uma radical de oxigênio de ligação dupla, =O.

[00088] “Óxi” refere-se ao radical -O· (também designado como →O), isto é, um radical oxigênio de ligação única. Por intermédio de exemplo, N-óxidos são nitrogênios que carregam um radical óxi.

[00089] Quando um grupo com a sua estrutura de ligação é indicado como sendo ligado a dois parceiros; isto é, um radical bivalente, por exemplo, -OCH₂-, então é entendido que cada um dos dois parceiros podem estar ligados ao grupo particular em uma extremidade, e o outro parceiro é necessariamente ligado à outra extremidade do grupo bivalente, a menos que explicitamente de outro modo estabelecido. Estabelecido de um outro modo, os radicais bivalentes não devem ser interpretados como limitados à orientação representada, por exemplo “-OCH₂-” é intencionado a significar não apenas “-OCH₂-” como desenhado, mas também “-CH₂O-.”

[00090] “Opcional” ou “opcionalmente” significam que o evento ou circunstância subsequentemente descritos podem ocorrer ou não, e que a descrição inclui casos onde o dito evento ou circunstância ocorre e casos em o mesmo não ocorre. Uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderia que, com respeito a qualquer molécula descrita como contendo um ou mais substituintes opcionais, que apenas compostos sinteticamente praticáveis são intencionados a serem incluídos. “Opcionalmente substituído” refere-se a

todos os modificadores subsequentes em um termo, por exemplo no termo “aril-alquila C₁₋₈ opcionalmente substituído,” a substituição opcional pode ocorrer tanto na porção “alquila C₁₋₈” quanto na porção “arila” do grupo aril-alquila C₁₋₈. Também Por intermédio de exemplo, alquila opcionalmente substituído inclui grupos cicloalquila opcionalmente substituídos. O termo “substituído,” quando usado para modificar um grupo ou radical especificados, significa que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo ou radical especificados são cada um, independentemente um do outro, substituídos com o mesmo ou grupos de substituinte diferentes como definido abaixo. Assim, quando um grupo é definido como “opcionalmente substituído” a definição é intencionada a abranger quando os grupos são substituídos com um ou mais dos radicais definidos abaixo, e quando não é assim substituído.

[00091] Os grupos substituintes para substituir no lugar de um ou mais hidrogênios (quaisquer dois hidrogênios em um único carbono pode ser substituído com =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ ou =S) em átomos de carbono padrão no grupo radical ou especificados são, a menos que de outro modo especificados, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, peralquil, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ e -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, onde R⁶⁰ é alquila C₁₋₆, heterociclila de 3 a 10 membros, heterociclilalquila C₁₋₆ de 3 a 10 membros, arila C₆₋₁₀ ou arila C₆₋₁₀ alquila C₁₋₆; cada R⁷⁰ é independentemente para cada ocorrência hidrogênio ou R⁶⁰; cada R⁸⁰ é independentemente para cada ocorrência R⁷⁰ ou

alternativamente, dois R^{80} 's, tomados juntos com o átomo de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um heteroarilciclila de 3 a 7 membros que opcionalmente incluem de 1 a 4 dos mesmos ou diferentes átomos adicionais selecionados de O, N e S, dos quais N opcionalmente tem substituição de H ou alquila C_1-C_3 ; e cada M^+ é um contra íon com uma carga positiva única líquida. Cada M^+ é independentemente para cada ocorrência, por exemplo, um íon alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; um íon de amônio, tal como $^+N(R^{60})_4$; ou um íon alcalino terroso, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, ou $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (um “subscrito 0,5 significa por exemplo, que um dos contra íons para tais íons alcalinos terrosos bivalentes podem estar em uma forma ionizada de um composto como aqui descrito e o um outro contra íon típico tal como cloreto, ou dois compostos ionizados podem servir como contra íons para tais íons alcalinos terrosos bivalentes, ou um composto duplamente ionizados pode servir como o contra íon para tais íons alcalinos terrosos bivalentes). Como exemplos específicos, $-N(R^{80})_2$ é intencionado incluir $-NH_2$, $-NH$ -alquila, $-NH$ -pirrolidin-3-ila, N -pirrolidinila, N -piperazinila, $4N$ -metil-piperazin-1-ila, N -morfolinila e outros.

[00092] Os grupos substituintes para substituir hidrogênios em átomos de carbono não saturados em grupos que contêm carbonos não saturados são, a menos que de outro modo especificados, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, peralcoalquila, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-PO_3^{-2}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, onde R^{60} , R^{70} , R^{80} e M^+ são como previamente definidos, contanto que no caso de alqueno ou alquino substituídos, os

substituintes não são $-O^+M$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, ou $-S^+M$.

[00093] Os grupos substituintes para substituir hidrogênios em átomos de nitrogênio nos grupos que contêm tais átomos de nitrogênio são, a menos que de outro modo especificados, $-R^{60}$, $-O^+M$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M$, $-N(R^{80})_2$, peralcoalquila, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^+M$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^+M$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^+M$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, onde R^{60} , R^{70} , R^{80} e M^+ são como previamente definidos.

[00094] Em uma forma de realização, um grupo que é substituído tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes, 1, 2, ou 3 substituintes, 1 ou 2 substituintes, ou 1 substituinte.

[00095] É entendido que em todos os grupos substituídos, os polímeros atingidos pela definição de substituintes com outros substituintes para eles mesmos (por exemplo, arila substituído tendo um grupo arila substituído como um substituinte que é ele mesmo substituído com um grupo arila substituído, que é ainda substituído por um grupo arila substituído, etc.) não são intencionados para inclusão aqui. Em tal caso que a linguagem permite tais substituições múltiplas, o número máximo de tais interações de substituição é três.

[00096] “Sulfonamida” refere-se ao grupo $-SO_2NH_2$, $-N(H)SO_2H$, $-N(H)SO_2$ alquila, $-N(H)SO_2$ arila, ou $-N(H)SO_2$ heterociclila.

[00097] “Sulfonila” refere-se ao grupo $-SO_2H$, $-SO_2$ alquila, $-SO_2$ arila, $-SO_2$ heterociclila, $-SO_2$ arilalquil ou $-SO_2$ heterocicilalquila.

[00098] “Sulfanila” refere-se ao grupo: $-SH$, $-S$ -alquila, $-S$ -arila, $-S$ -heterociclila, $-S$ -arilalquila ou $-S$ -heterocicilalquila.

[00099] “Sulfinila” refere-se ao grupo: -S(O)H, -S(O)alquila, -S(O)arila, -S(O)heterociclila, -S(O)-arilalquil ou -S(O)-heterociclilalquila.

[000100] “Grupo de partida adequado” é definido como o termo seria entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica; isto é, um grupo em um carbono, onde na reação uma nova ligação deve ser formada, o carbono perde o grupo na formação da nova ligação. Um exemplo típico utilizando um grupo de partida adequado é uma reação de substituição nucleofílica, por exemplo, em um carbono hibridizado em sp^3 (SN_2 ou SN_1), por exemplo, onde o grupo de partida é um haleto, tal como um brometo, cloreto, fluoreto ou iodeto, o reagente seria o haleto de benzila correspondente. Um outro exemplo típico de uma tal reação é reação de substituição aromática nucleofílica (SN_{Ar}). Um outro exemplo é uma reação de inserção (por exemplo por um metal de transição) na ligação entre parceiro uma reação aromática que carrega um grupo de partida seguido pela ligação redutiva. “Grupo de partida adequado” não é limitado a tais restrições mecânicas. Os exemplos dos grupos de partida adequados incluem halógenos, opcionalmente arila substituído ou alquil sulfonatos, fosfonatos, azidas e -S(O)₀₋₂R onde R é, por exemplo opcionalmente substituído alquila, opcionalmente arila substituído, ou heteroarila opcionalmente substituído. Aqueles de habilidade na técnica da síntese orgânica facilmente identificarão grupos de partida adequados para realizar uma reação desejada sob reação diferente.

[000101] “Estereoisômero” e “estereoisômeros” referem-se aos compostos que têm a mesma conectividade atômica mas arranjo atômico diferente no espaço. Os estereoisômeros incluem isômeros cis-trans, isômeros E e Z, enantiômeros e diastereômeros. Os compostos como aqui descritos, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem aos enantiômeros, diastereômeros, e

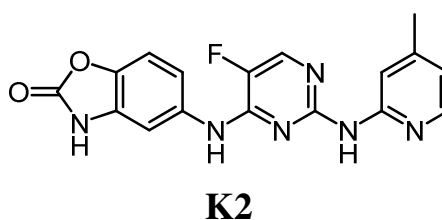
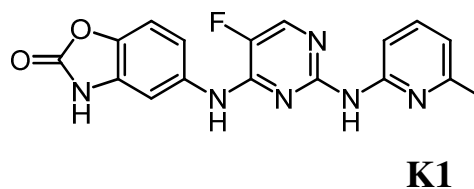
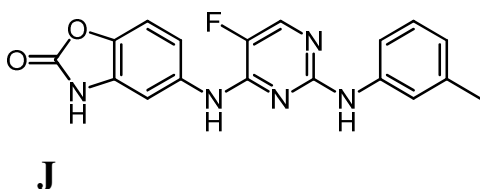
outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, nos termos da estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou, como (D)- ou (L)- para aminoácidos. A presente invenção é intencionada incluir todos os tais isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros opticamente ativos (+) e (-), (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- podem ser preparados usando síntons quirais, reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, tais como por: formação de sais diastereoisoméricos ou complexos que pode ser separados, por exemplo, pela cristalização; por intermédio de formação derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, pela cristalização, reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico de enantiômero, por exemplo oxidação ou redução enzimático, seguido pela separação dos enantiômeros modificados e não modificados; ou cromatografia de gás-líquida ou cromatografia líquida em um ambiente quiral, por exemplo em um suporte quiral, tal como sílica com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Será avaliado que onde um enantiômero desejado é convertido em uma outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma outra etapa pode ser requerida para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, os enantiômeros específicos podem ser sintetizados pela síntese assimétrica usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos, ou pela conversão em enantiômero para o outro pela transformação assimétrica. Para uma mistura de enantiômeros, enriquecida em um enantiômero particular, o enantiômero componente maior pode ser enriquecido ainda (com perda concomitante no rendimento) pela recristalização.

[000102] Quando os compostos aqui descritos contém ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que de outro modo especificado, é intencionado que os compostos incluem os isômeros

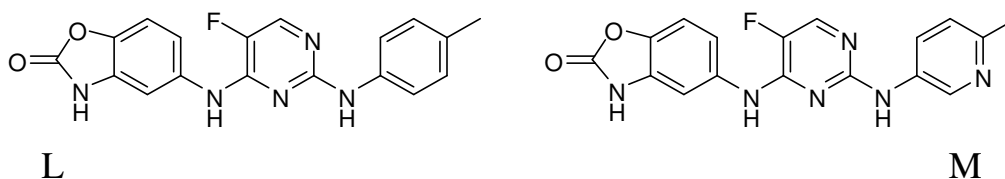
geométricos tanto E quanto Z.

[000103] “Tautômero” refere-se às formas alternadas de uma molécula que diferem apenas na ligação eletrônica de átomos e/ou na posição de um próton, tal como tautômeros enol-ceto e imina-enamina, ou as formas tautoméricas de grupos heteroarila contendo um arranjo de átomo de anel - N=C(H)-NH-, tal como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis, e tetrazóis. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconheceria que outros arranjos de átomo de anel tautomérico são possíveis e aqui considerados.

[000104] “Meta” para os propósitos desta invenção refere-se à posição de um substituinte on um fenila ou um anel de heteroarila de seis membros em relação a um outro substituinte no anel; a posição relativa sendo a substituição 1,3. Isto é, partindo de um substituinte como sendo ligado a um primeiro átomo do anel de seis membros e, contando os átomos inclusive do primeiro átomo, um outro substituinte está no átomo 3 do anel de seis membros, a orientação relativa dos substituintes em torno do anel de seis membros é “meta.” Por exemplo, o composto **J**, representado abaixo, tem um grupo metila “meta” em relação ao N₂ da pirimidinodiamina; os compostos **K1** e **K2** também têm um grupo metila “meta” em relação a N₂ da pirimidinodiamina. Assim, em alguns casos, ao invés de usar a numeração de átomo de anel específica, o termo “meta” é usado. Em tais casos ambos os isômeros meta são intencionados a serem incluídos.



[000105] “*Para*” para os propósitos desta invenção refere-se à posição de um substituinte em um fenila ou um anel de heteroarila seis membros em relação a um outro substituinte no anel; a posição relativa sendo a 1,4-substituição. Isto é, partindo de um substituinte como sendo ligado a um primeiro átomo do anel de seis membros e, contando átomos inclusive do primeiro átomo, um outro substituinte está no átomo 4 do anel de seis membros, a orientação relativa do substituinte em torno do anel de seis membros é “para.” Por exemplo, o composto **L**, representado abaixo, tem um grupo metila “para” em relação a N2 da pirimidinodiamina; o composto **M** também tem um grupo metila “para” em relação a N2 da pirimidinodiamina. Assim, em alguns casos, ao invés de usar a numeração de átomo de anel específica, o termo “*para*” é usado.



[000106] “Paciente” ou “Indivíduo” refere-se aos mamíferos e outros animais, particularmente seres humanos. Assim os métodos são aplicáveis tanto na terapia humana quanto aplicações veterinárias. Em uma forma de realização o paciente ou o indivíduo é um mamífero. Em uma outra forma de realização o paciente ou o indivíduo é um ser humano.

[000107] “Sal farmacologicamente aceitável” refere-se aos sais farmacologicamente aceitáveis de um composto, tais estes que são derivados de uma variedade contra íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, apenas por via de exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e outros; e quando a molécula contém uma funcionalidade básica, os sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridreto, bromidreto, tartarato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, e outros. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são aqueles

sais que retêm a eficácia biológica das bases livres embora formados pelos parceiros ácidos que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis, por exemplo, os ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros, assim como ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido salicílico, ácido xinafóico (ácido 1-hidróxi-2-naftóico), ácido pamóico (também chamado de ácido embônico ou ácido 4,4'-metilonobis(3-hidróxi-2-naftóico) e outros. Os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de bases inorgânicas tais como sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e outros. Os sais exemplares são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio, e magnésio. Os sais dos compostos presentemente divulgados podem ser derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados aos sai de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (sal de "Tris"), dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glicosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e outros. (Ver, por exemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19 que é aqui incorporada por referência).

[000108] “Quantidade farmacologicamente aceitável” e “quantidade terapêuticamente eficaz” referem-se a uma quantidade um composto suficiente para tratar um distúrbio ou doença especificados ou um ou mais de seus sintomas e/ou para prevenir a ocorrência da doença ou distúrbio. A quantidade um composto que constitui uma “quantidade terapêuticamente eficaz” variará dependendo do composto, do estado de doença e da sua severidade, da idade do paciente a ser tratado, e outros. A quantidade terapêuticamente eficaz pode ser determinada rotineiramente por uma pessoa de habilidade comum na técnica.

[000109] “Pró-droga” refere-se aos compostos que são transformados *in vivo* para produzir o composto precursor, por exemplo, pela hidrólise no intestino ou conversão enzimática no sangue. Os exemplos comuns incluem, mas não são limitados às formas de éster e amida de um composto tendo uma forma ativa que carrega uma porção de ácido carboxílico. Os exemplos de ésteres farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, ésteres de alquila (por exemplo com entre cerca de um e cerca de seis carbonos) onde o grupo alquila é uma cadeia reta ou ramificada. Os ésteres aceitáveis também incluem os ésteres de cicloalquila e ésteres de arilalquila tais como, mas não limitados a benzila. Os exemplos de amidas farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, amidas primárias, e alquil amidas secundárias e terciárias (por exemplo com entre cerca de um e cerca de seis carbonos). Amidas e ésteres dos compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Um debate completo de pró-drogas é fornecido em T. Higuchi e V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol 14 da A.C.S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas as quais são aqui incorporadas por referência

para todos os propósitos.

[000110] “Metabólito” refere-se à decomposição ou produto final de um composto ou seu sal produzido pelo metabolismo ou biotransformação no corpo animal ou humano; por exemplo, a biotransformação para uma molécula mais polar tal como pela oxidação, redução, ou hidrólise, ou a um conjugado (ver Goodman e Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics” 8ª Ed., Pergamon Press, Gilman *et al.* (eds), 1990 que é aqui incorporada por referência). O metabólito de um composto aqui descrito ou seu sal pode ser por si só um composto biologicamente ativo no corpo. Embora uma pró-droga aqui descrito atingisse estes critérios, isto é, formaria um composto precursor biologicamente ativo *in vivo* descrito, “metabólito” é intencionado a abranger estes compostos não considerados ter perdido um pró-grupo, mas ao invés todos os outros compostos que são formados *in vivo* na administração de um composto como aqui descrito que retêm as atividades biológicas aqui descritas. Assim um aspecto dos compostos de 2,4-pirimidina diamina divulgados especificamente aqui considerado é um metabólito de um composto aqui descrito. Por exemplo, um metabólito biologicamente ativo é descoberto serendipitosamente, isto é, nenhum planejamento de pró-droga por si foi empreendido. De um outro modo estabelecido, os compostos biologicamente ativos inerentemente formados como um resultado de praticar os métodos como aqui descritos, são considerados e aqui divulgados. “Solvato” refere-se a um complexo formado pela combinação de moléculas de solvente com moléculas ou íons do soluto. O solvente pode ser um composto orgânico, um composto inorgânico, ou uma mistura de ambos. Alguns exemplos de solventes incluem, mas não são limitados a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano, sulfóxido de dimetila, e água. Os compostos aqui descritos podem existir na forma não solvatada assim como na solvatada com solventes, farmaceuticamente aceitáveis ou não, tais como

água, etanol, e outros. As formas solvatadas dos compostos presentemente divulgados são aqui consideradas e são abrangidas pela invenção, pelo menos em termos genéricos.

[000111] “Tratar” ou “tratamento” como aqui usado abrange o tratamento da doença ou condição de interesse em um mamífero, preferivelmente um ser humano, tendo a doença ou condição de interesse, e inclui:

(i) prevenir a doença ou condição de ocorrer em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é pré-disposto à condição mas ainda não foi diagnosticado como tendo a mesma;

(ii) inibir a doença ou condição, por exemplo, deter ou diminuir o seu desenvolvimento;

(iii) aliviar a doença ou condição, por exemplo, causar a regressão da doença ou condição ou um sintoma da mesma; ou

(iv) estabilizar a doença ou condição.

[000112] Como aqui usado, os termos “doença” e “condição” podem ser usados intercambiavelmente ou podem ser diferentes em que a enfermidade ou condição particulares podem não ter um agente causativo conhecido (de modo que a etiologia não tenha sido ainda desenvolvida) e portanto não é ainda reconhecida como uma doença mas apenas como uma condição ou síndrome indesejadas, onde um conjunto mais ou menos específico de sintomas foi identificado pelos médicos.

[000113] Similarmente, é entendido que as definições acima não são intencionadas a incluir padrões de substituição não permissíveis (por exemplo, metila substituído com 5 grupos de flúor). Tais padrões de substituição não permissíveis são facilmente reconhecidos por uma pessoa tendo habilidade comum na técnica.

Compostos e Composições

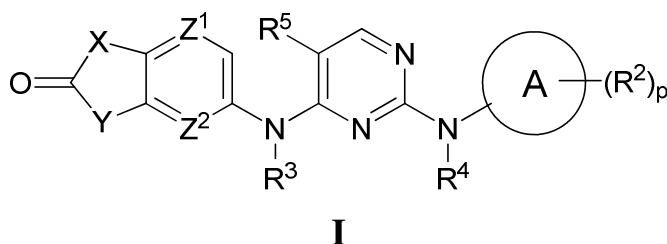
[000114] Aqui são divulgados novos compostos de 2,4-pirimidinodiamina, pró-drogas dos compostos, métodos de fabricar os compostos, e métodos de usar estes compostos no tratamento de condições em que o alvejamento do trajeto de JAK ou a modulação, que inclui a inibição, das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis. Estas condições incluem, mas não são limitadas a, leucemia, linfoma, rejeição de transplante (por exemplo, rejeição de transplante das ilhotas pancreáticas, rejeição de transplante do coração, rejeição de transplante do rim, rejeição de transplante do fígado, rejeição de transplante do pulmão), aplicações em transplante de medula óssea (por exemplo, doença do enxerto-versus-hospedeiro), doenças autoimunes (por exemplo, diabetes), e inflamação (por exemplo, asma, reações alérgicas, distúrbios oculares). Dada a severidade e prevalência destas doenças e condições, novas terapias são necessárias.

Compostos

[000115] Os compostos, e seus sais, aqui descritos são no geral pirimidina 2,4-diaminas, substituídos na posição 5 com vários grupos; substituídos na 2-amina com vários grupos aromáticos opcionalmente substituídos; e substituídos na 4-amina com uma de uma benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, uma 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, uma benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, uma benzo[d][1,3]ditiol-2-ona, uma benzo-[d][1,3]oxatiol-2-ona, uma benzo[d][1,3]dioxol-2-ona, uma [1,3]-oxatiolo-[4,5-b]piridin-2-ona, uma tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, uma oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, uma [1,3]oxatiolo[5,4-b]piridin-2-ona, uma tiazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, uma oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, uma [1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-2-ona, uma [1,3]ditiolo[4,5-b]-piridin-2-ona, uma 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, uma [1,3]-oxatiolo[4,5-b]pirazin-2-ona, uma tiazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, uma oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, uma [1,3]dioxolo[4,5-b]pirazin-2-ona, uma [1,3]ditiolo[4,5-b]pirazin-2-ona e uma 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona; cada opcionalmente substituídos com um ou mais grupos que incluem porções pró-droga como aqui descrito. Além dos grupos descritos acima, as aminas N2- e N4- do sistema de pirimidinodiamina também podem ter grupos alquila opcionalmente substituídos e/ou grupos de pró medicamento.

[000116] Mais especificamente, os compostos são descritos nos termos da fórmula I:



onde:

[000117] X e Y são cada um independentemente O, S, S(O), SO₂ ou NR¹;

[000118] cada R¹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, C(O)-alquila C₁₋₆, CO₂-alquila C₁₋₆ ou R⁵⁰;

[000119] cada R⁵⁰ é -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, onde A é O ou S; cada R⁹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituído ou arilalquila C₇₋₁₆ opcionalmente substituído; ou alternativamente, dois R⁹, juntos com o carbono aos quais eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C₃₋₈ opcionalmente substituído ou um heteroarilciclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituído; R¹⁰ é R^a, -P(O)(OR¹¹)₂ -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ ou -P(O)(N(R¹²)₂)₂; cada R¹¹ é independentemente para cada ocorrência R^a ou um grupo catiônico monovalente; ou dois R¹¹, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros, ou dois R¹¹ juntos representam um grupo catiônico bivalente; cada R¹² é independentemente para cada ocorrência R^c ou -alquila C₁₋₃-N(R^c)₂; ou dois R¹², cada um em nitrogênios separados de -P(O)(N(R¹²)₂)₂, juntos com os

átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo de bisamida do ácido fosfônico cíclico de 4 a 8 membros; ou um R^{12} junto com R^{11} , do grupo $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$, junto com os átomos aos quais eles são ligados, formam um grupo fosfonamidata cíclico de 4 a 8 membros;

[000120] o anel A é um arila C_{6-10} ou um heteroarila de 5 a 10 membros;

[000121] cada R^2 é independentemente para cada ocorrência H, R^e , R^b , R^e substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-OR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-SR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-C(O)R^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-S(O)_2R^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ ou $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

[000122] cada R^a é independentemente para cada ocorrência H, deutério, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíciclica de 3 a 10 membros, heteroalíciclilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[000123] cada R^b é independentemente para cada ocorrência $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, halo-alquilóxi C_{1-3} , $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, -

OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂H, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ ou -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

[000124] cada R^c é independentemente para cada ocorrência R^a, ou, alternativamente, dois R^c são tomados juntos com o átomo de nitrogênio aos quais eles estão ligados para formar um heteroalilciclila de 3 a 10 membros ou um heteroarila de 5 a 10 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos mesmos ou diferentes heteroátomos adicionais e que é opcionalmente substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^d;

[000125] cada R^d é =O, -OR^a, halo-alquilóxi C₁₋₃, alquila C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)-haloalquila C₁₋₆, -S(O)₂haloalquila C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)haloalquila C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ ou -N(R^a)C(O)haloalquila C₁₋₆; dois R^d, tomados junto com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam-se para formar um anel mono ou bicíclico de 3 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a;

[000126] cada R^e é independentemente para cada ocorrência alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, cicloalquilalquila C₄₋₁₁, arila C₆₋₁₀, arilalquila C₇₋₁₆, heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalilciclila de 3 a 10 membros,

heteroalícicliclilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[000127] p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000128] cada m é 1, 2 ou 3;

[000129] cada n é 0, 1, 2 ou 3;

[000130] dois R^2 grupos, tomados junto com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam-se para formar um anel mono ou bicíclico de 4 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a e/ou R^b ;

[000131] Z^1 e Z^2 são cada um independentemente CH, CR^2 ou N;

[000132] R^3 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ;

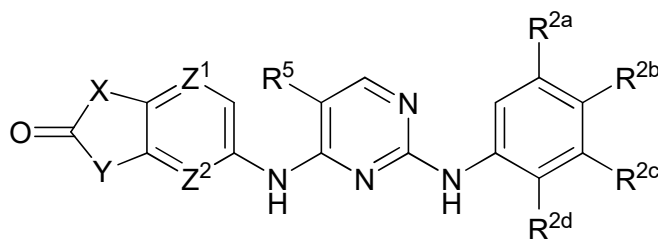
[000133] R^4 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ; e

[000134] R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído, alquinila, hidróxi, alcóxi C_{1-6} opcionalmente substituído, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$.

[000135] Em uma forma de realização, a fórmula estrutural I inclui compostos onde o anel A é um fenila ou um piridila substituídos com um ou mais grupos. Em uma forma de realização, o anel A é um fenila com pelo menos um grupo *para* em relação ao N2 da pirimidinodiamina. Em uma outra forma de realização, o anel A é um piridila com pelo menos um grupo *para* em relação ao N2 da pirimidinodiamina. Em uma forma de realização mais específica, o anel A é um piridin-3-ila (onde N2 da pirimidinodiamina está na posição 3-ila) com pelo menos um grupo *para* em relação ao N2 da pirimidinodiamina. Em uma outra forma de realização mais específica, o anel A é um piridin-2-ila (onde N2 da pirimidinodiamina está na posição 2-ila) com pelo menos um grupo *para* em relação ao N2 da pirimidinodiamina. Em outras formas de realização, um ou dois grupos *meta* podem substituir ou

aumentar o grupo *para* nas formas de realização descritas acima. Em todas das formas de realização acima, os grupos na posição *para* e/ou I podem incluir nitrogênio, por exemplo uma amina opcionalmente substituída, diretamente ligado ao anel A ou nas mesmas formas de realização presas ao anel A por intermédio de um alquilenos. Tais aminas opcionalmente substituídas incluem aquelas definidas por $-N(R^c)_2$ como em relação para a fórmula I. Em uma forma de realização específica, uma amina opcionalmente substituída é presa ao anel A por intermédio de um alquilenos C_{1-6} . Ainda em uma forma de realização mais específica, a amina opcionalmente substituída é presa ao anel A por intermédio de um alquilenos C_{1-6} e a amina, $-N(R^c)_2$ como em relação para a fórmula I, é por si só substituído com um grupo $-N(R^c)_2$.

[000136] Como mencionado, certos compostos presentemente divulgados têm a fórmula estrutural I onde o anel A é um fenila substituídos com um ou mais grupos R^2 . Assim, em uma forma de realização, os compostos divulgados têm a fórmula IA:



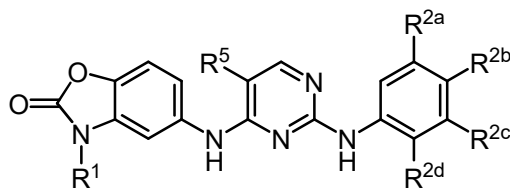
IA

[000137] onde as variáveis são como descrito com respeito para a fórmula I, e ainda: R^1 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ; cada um de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} e R^{2e} é independentemente para cada ocorrência como definido para R^2 ; e R^5 é H, halo, $-CN$, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$.

[000138] Em uma forma de realização, R^{2e} é halo ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído. Em uma outra forma de realização, R^{2e} é halo ou metila. Em uma outra forma de realização, R^{2e} é F ou metila.

[000139] Em uma forma de realização, R^{2e} e R^4 são ambos H. Uma tal

forma de realização é um composto da fórmula IB:



IB

[000140] onde R^1 é H ou R^{50} ; cada um de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} e R^{2d} é independentemente para cada ocorrência como definido para R^2 na fórmula I; e R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} , nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$. Em uma forma de realização, R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} , nitro, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$. Em uma outra forma de realização, R^5 é H, halo ou alquila C_{1-6} . Em uma outra forma de realização, R^5 é H, halo ou metila. Em uma outra forma de realização, R^5 é halo ou metila. Já em uma outra forma de realização, R^5 é F ou CH_3 . Já em uma outra forma de realização, R^5 é CH_3 .

[000141] Em uma forma de realização dos compostos da fórmula IB como descrita acima, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente H, alquila C_{1-6} , -Oalquila C_{1-6} , $-OCF_3$, $-N(H)$ alquila C_{1-6} , $-N(\text{alquila } C_{1-6})_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ ou $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H. Em uma outra forma de realização, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente H, alquila C_{1-4} , -Oalquila C_{1-4} , $-OCF_3$, $-N(H)$ alquila C_{1-4} , $-N(\text{alquila } C_{1-4})_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)$ alquila C_{1-4} , $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OR^a$ ou $-(CH_2)_{1-2}-R^b$; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H. Em uma outra forma de realização, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente H, alquila C_{1-2} , -Oalquila C_{1-2} , $-OCF_3$, $-N(H)$ alquila C_{1-2} , $-N(\text{alquila } C_{1-2})_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2$ -Oalquila C_{1-2} ou $-(CH_2)_{1-2}-OH$; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H. Já em

uma outra forma de realização, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente alquila C_{1-2} , -Oalquila C_{1-2} , -OCF₃, -N(H) alquila C_{1-2} , -N(alquila C_{1-2})₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquila C_{1-2} ou -(CH₂)₁₋₂-OH; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H. Em uma outra forma de realização, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -N(H) alquila C_{1-2} , -N(alquila C_{1-2})₂, halo ou -CF₃; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H. Em uma outra forma de realização, cada um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é independentemente CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -N(H) alquila C_{1-2} , -N(C₁₋₂alquil)₂, halo ou -CF₃; e R^{2d} é H ou F; onde pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} não é H.

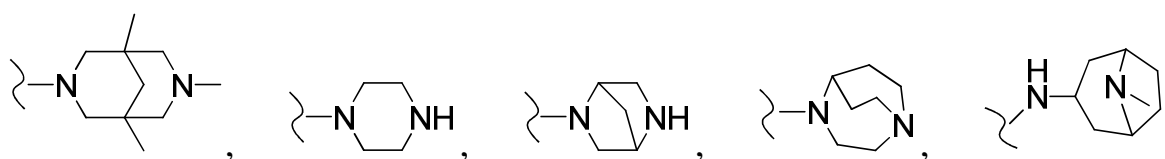
[000142] Para cada uma das formas de realização descritas acima para os compostos da fórmula IB, existem formas de realização onde: 1) R^{2a} é H, e R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente um dos grupos que não H descritos, 2) R^{2b} é H, e R^{2a} e R^{2c} são cada um independentemente um dos grupos não H descritos, 3) R^{2c} é H, e R^{2a} e R^{2b} são cada um independentemente um dos grupos não H descritos, 4) R^{2a} e R^{2b} são H, e R^{2c} é um dos grupos não H descritos, 5) 4) R^{2a} e R^{2c} são H, e R^{2b} é um dos grupos não H descritos, 6) 4) R^{2b} e R^{2c} são H, e R^{2a} é um dos grupos não H descritos, 7) R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente um dos grupos não H descritos.

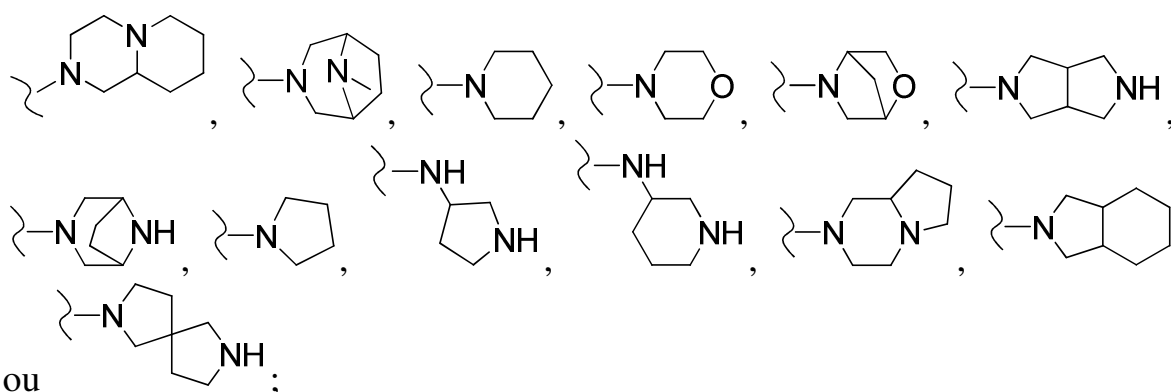
[000143] De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é alquila C_{1-3} , F ou -Oalquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é alquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é alquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H;

R^{2b} é CH_3 ; R^{2c} é $-OCH_3$; e R^{2d} é F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é -Oalquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é -Oalquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é F. De acordo com a forma de realização 1) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} é H; R^{2b} é $-OCH_3$; R^{2c} é $-OCH_3$; e R^{2d} é F.

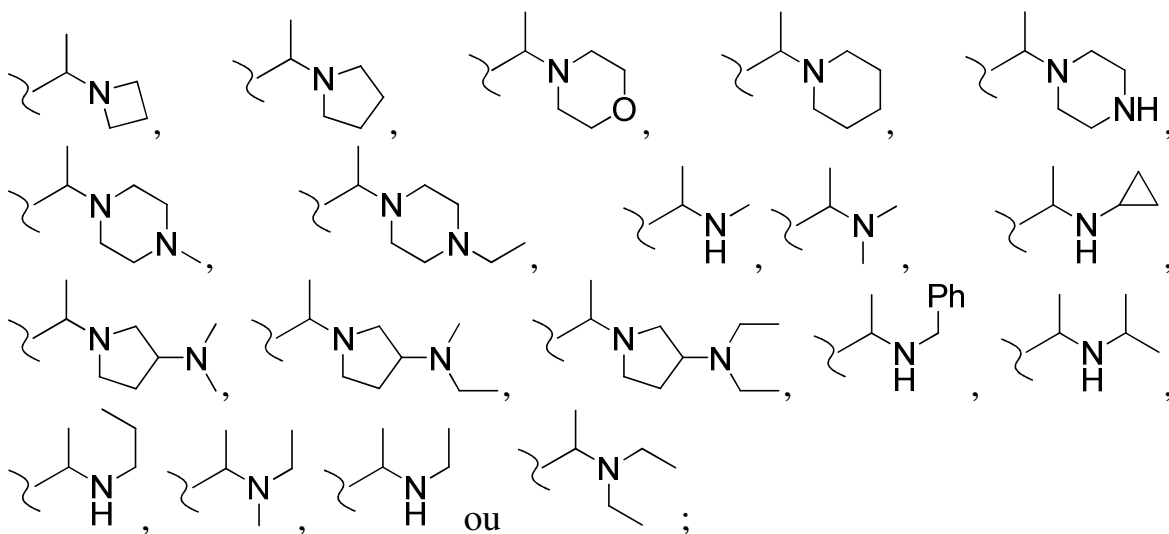
[000144] De acordo com a forma de realização 7) acima, uma forma de realização é um composto onde R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente CH_3 , $-OCH_3$, ou F; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 7) acima, uma forma de realização é um composto onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são CH_3 ; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é F; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 7) acima, uma forma de realização é um composto onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são $-OCH_3$; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é F; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 7) acima, uma forma de realização é um composto onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são $-OCH_3$; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é CH_3 ; e R^{2d} é H ou F. De acordo com a forma de realização 7) acima, uma forma de realização é um composto onde um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é CH_3 ; um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é $-OCH_3$; e um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é F; e R^{2d} é H ou F.

[000145] Uma outra forma de realização é um composto de acordo com a fórmula IB, onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente H, alquila C_{1-6} , -Oalquila C_{1-6} , $-OCF_3$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ ou $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é:





[000146] opcionalmente substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^b ; e R^{2d} é H ou F. Uma outra forma de realização é um composto de acordo com a fórmula IB, onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente H, alquila C_{1-6} , -Oalquila C_{1-6} , -OCF₃, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -O(C(R^a)₂)_m-R^b ou -(C(R^a)₂)_m-R^b; um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é:



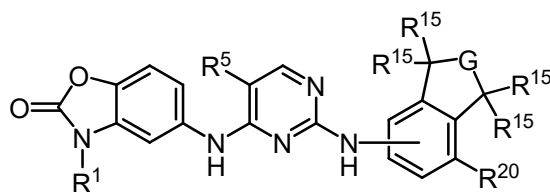
[000147] opcionalmente substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^b , e R^{2d} é H ou F.

[000148] Uma outra forma de realização é um composto de acordo com a fórmula IB, onde dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são cada um independentemente H, C_{1-6} alquila, $-OC_{1-6}$ alquila, $-OCF_3$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ ou $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é um grupo de solubilização em água; e R^{2d} é H ou F. Um grupo de solubilização em água é um grupo que tem caráter hidrofílico suficiente para melhorar ou aumentar a

solubilidade em água do composto em que o mesmo é incluído, como comparado a um composto análogo que não inclui o que não inclui o grupo. O caráter hidrofílico pode ser realizado, por exemplo, pela inclusão dos grupos funcionais que ionizam sob as condições de uso para formar porções carregadas (por exemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfônicos e sais e, ácidos fosfóricos e sais, aminas, etc.); os grupos que incluem cargas permanentes (por exemplo, grupos de amônio quaternário); e/ou heteroátomos ou grupos heteroatômicos. Por exemplo, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ e $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$. Os exemplos mais específicos incluem $-O$ -alquilenos $C_{1-6}-R^b$, $-S$ -alquilenos $C_{1-6}-R^b$, $-O$ -alquilenos $C_{1-6}-R^a$ onde R^a é heterociclila, $-N(R^a)$ -alquilenos $C_{1-6}-R^b$, $-O$ -alquilenos $C_{1-6}-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)$ -alquilenos $C_{1-6}-R^b$ e $-N((C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$. Os exemplos ainda mais específicos incluem $-O$ -alquilenos $C_{1-4}-R^b$, $-S$ -alquilenos $C_{1-4}-R^b$, $-O$ -alquilenos $C_{1-4}-R^a$ onde R^a é heterociclila, $-N(H)$ -alquilenos $C_{1-4}-R^b$, $-O$ -alquilenos $C_{1-4}-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(H)$ -alquilenos $C_{1-4}-R^b$ e $-N((CH_2)_{1-3}R^b)_2$. Em um outro exemplo específico, de acordo com a fórmula dada acima para grupos de solubilização em água, o grupo de solubilização em água é um aminoácido preso da molécula por intermédio de uma ligação ao nitrogênio do aminoácido. Em um exemplo mais específico, um grupo solubilização em água é um α -aminoácido ou derivado destes ligado ao anel precursor, por exemplo, o anel A e/ou em Z^1 ou Z^2 , por intermédio de nitrogênio do α -aminoácido, por exemplo $-N(H)C(R^a)_2-R^b$, onde R^b é $-CO_2R^a$ ou $-C(O)N(R^c)_2$. Em uma outra forma de realização específica, o grupo de solubilização em água é morfolino, piperidinila, N-alquila C_{1-6} piperidinila, piperazinila, N-alquila C_{1-6} piperazinila, pirrolidinila, N-alquila C_{1-6} pirrolidinila, diazepinila, N-alquila C_{1-6} azepinila, homo-piperazinila, N-alquila C_{1-6} homopiperazinila, imidazoíla, e outros. Em um outro exemplo o grupo de solubilização em água

é uma dos anéis anteriormente mencionados presos à molécula precursora por intermédio de um ligador de alquilenos, alquilideno, alquilidino. Em uma forma de realização mais específica, o grupo de solubilização em água é um dos anéis anteriormente mencionado preso à molécula precursora por intermédio de um alquilenos C_{1-6} , onde um ou dois dos carbonos do alquilenos é, independentemente, substituído com uma de O, S ou NH, mas não onde quaisquer dois dos heteroátomos anteriormente mencionados são contíguos no ligador. Outros grupos de solubilização em água são bem conhecidos e incluem, por intermédio de exemplos, os grupos hidrofílicos tais como grupos alquila ou heteroalíclicila substituídos com um ou mais de uma amina, álcool, um ácido carboxílico, um ácido fosforoso, um sulfóxido, um carboidrato, um álcool de açúcar, um aminoácido, um tiol, um poliol, um éter, um tioéter, e um sal de amina quaternária.

[000149] Uma outra forma de realização é um composto de acordo com a fórmula I, da fórmula estrutural IC:



IC

[000150] onde R^1 é H ou R^{50} ; R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} , nitro, - $N(R^a)_2$, - $C(O)N(R^a)_2$, - CO_2R^a ou - $C(O)R^a$; R^{20} é H ou alquila C_{1-6} ; cada R^{15} é independentemente H ou alquila C_{1-6} , ou dois de R^{15} , juntos no mesmo carbono, são oxo; e G é O ou NH. Em uma outra forma de realização, R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} ou nitro. Em uma outra forma de realização, R^5 é H, halo ou alquila C_{1-6} . Em uma outra forma de realização, R^5 é H, halo ou metila. Em uma outra forma de realização, R^5 é halo ou metila. Já em uma outra forma de realização, R^5 é F ou CH_3 . Já em uma outra forma de realização, R^5 é CH_3 .

[000151] Para cada uma das formas de realização acima dos compostos da fórmula estrutural I, IA, IB e IC, existe uma forma de realização onde R^1 é H ou R^{50} ; R^{50} é $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; e cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência R^a ou um grupo catiônico monovalente; ou dois R^{11} , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros, ou dois R^{11} juntos representam um grupo catiônico bivalente. Também, para cada uma destas formas de realização, esta é uma forma de realização mais específica onde cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência H, t-butila, ou um cátion farmacologicamente aceitável, tal como $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, Na^+ , Li^+ ou K^+ .

[000152] Como mencionado, os compostos e pró-drogas de 2,4-pirimidinodiamina, bem como os seus sais, também podem ser na forma de hidratos, solvatos, e N-óxidos, como é bem conhecido na técnica. Uma forma de realização é uma forma de sal farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser formados pelos meios convencionais, tais como reagindo-se a forma de base livre do produto com um ou mais equivalentes do ácido apropriado em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel ou em um solvente tal como água que é removido a vácuo, pela secagem por congelamento, ou pela troca dos ânions de um sal existente para um outro ânion em uma resina de troca iônica adequada. A presente invenção inclui dentro do seu escopo solvatos dos seus compostos e sais e hidratos de 2,4-pirimidinodiamina, por exemplo, um sal de formiato hidratado.

[000153] Uma forma de realização é um composto selecionado das Tabelas I e II, ou um estereoisômero, tautômero, pró-droga, solvato, ou sal destes farmacologicamente aceitável. Muitos compostos aqui descritos foram fabricados como o precursor, pelo menos uma forma salina ou tanto o precursor quanto um ou mais sais. Alguns sais específicos fabricados,

aludidos pelas suas designações das Tabelas I e II, incluem o sal de arginina: composto I-130; o sal de cálcio: composto I-118; o sal de Tris: composto I-132; o sal de dipotássio: composto I-136; o sal de formiato: compostos I-1, I-8, I-16, I-67, I-84 até I-87, I-157 até I-166, I-196, I-197, I-207 até I-209, II-4, II-5 e II-23 até II-25; o sal de diformiato: compostos II-2 e II-3; o sal de monotrifluoroacetato: compostos I-2 até I-7, I-10, I-11; I-13 até I-15, I-18, I-20 até I-22, I-24, I-29, I-32, I-35 até I-45, I-47 até I-49, I-51, I-54 até I-61, I-64 até I-66, I-68, I-69, I-71 até I-83, I-109 até I-112, I-116, I-117, I-120 até I-127, I-129, I-167, I-168, I-171 até I-185, I-187 até I-195, I-198 até I-202, II-1, II-6, II-7 e II-26 até II-28; o sal de ditrifluoroacetato: compostos I-89, I-90, I-95, I-97, I-103, I-104, I-169, I-170, I-186 e II-29 até II-31; o sal do ácido benzeno sulfônico: compostos I-107, I-108, I-131 e I-146 ; o sal do ácido sulfúrico: compostos I-114 e I-151; o sal de cloridreto: composto I-156; o sal de dissódio: composto I-115; o sal de mesilato: compostos I-106 e I-137; o sal do ácido pamóico: composto I-135; e o sal de lisina: composto I-216. Com referência continuada às Tabelas I e II, certos compostos ilustrados como compostos precursores foram preparados como uma ou mais formas salinas como indicado no parágrafo precedente e nos detalhes de caracterização aqui fornecidos.

[000154] Como é reconhecido por uma pessoa de habilidade comum na técnica, as presentes fórmulas incluem outras formas salinas em adição à aquelas especificamente aqui descritas. Similarmente, uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderia a as fórmulas presentemente divulgadas como abrangendo solvatos, tais como hidratos

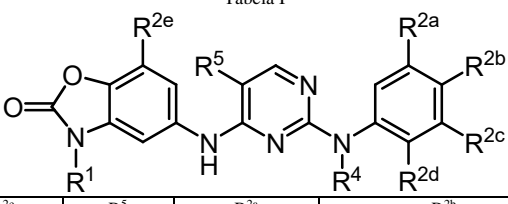
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-1	H	H	F	H	CH ₃	CN	
I-2	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	
I-3	H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	
I-4	H	H	Cl	H	H	H	
I-5	H	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	
I-6	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-7	H	H	Cl	H	F	OCH ₃	
I-8	H	H	Cl	Cl	H	F	
I-9	H	H	Cl	H	CH ₃	CF ₃	
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	
I-13	H	H	H	F	H	F	
I-14	H	H	Cl	F	H	F	
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	
I-16	H	H	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	
I-20	H	H	F	H	H	OCH ₃	
I-21	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	
I-22	H	H	Br	H	H	OCH ₃	
I-23	H	H	H	H	H	OCH ₃	
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	
I-27	H	H	CH ₃	H	Br	OCH ₃	
I-28	H	H	CH ₃	H	Br	H	
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	
I-30	H	H	CH ₃	H	CH ₂ C(O)H	H	
I-31	H	H	CH ₃	H	H	C≡CH	
I-32	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	
I-33	H	H	Cl	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	NH ₂	
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	CH ₃	
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	CH ₃	
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃	
I-39	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	
I-40	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCH ₃	
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCH ₃	
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	
I-47	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	CF ₃	
I-48	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	OCH ₃	
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-54	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	
I-55	H	H	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	
I-56	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	
I-57	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-58	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃	
I-59	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	
I-61	H	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-62	H	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-63	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-64	H	H	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	
I-65	H	H	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	
I-66	H	H	Cl	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-67	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	
I-68	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	
I-69	H	H	Cl	CH ₃	CN	CH ₃	
I-70	H	H	F	CH ₃	CN	CH ₃	

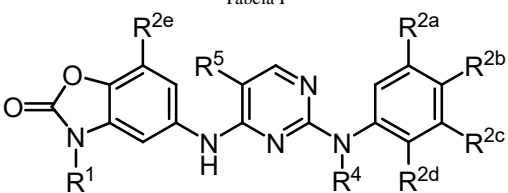
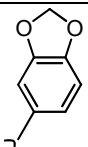
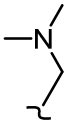
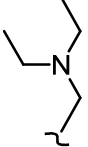
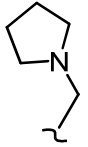
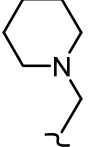
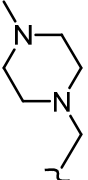
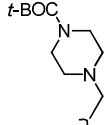
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-71	H	H	Cl	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	
I-74	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
I-79	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	CH ₃	
I-80	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	OCH ₃	
I-81	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	
I-88	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-89	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-94	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	

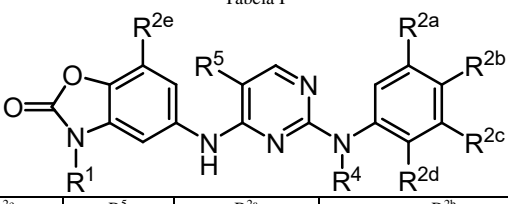
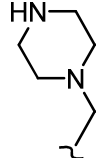
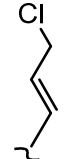
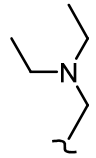
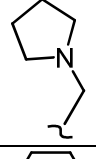
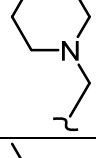
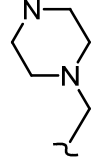
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-95	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-96	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-97	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-98	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-99	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-100	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-107	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-108	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-109	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-110	H	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-111	H	F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-112	H	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-113	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-114	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-115	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-116	H	H	CH ₃	OH	F	CH ₃	
I-117	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	
I-118	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	

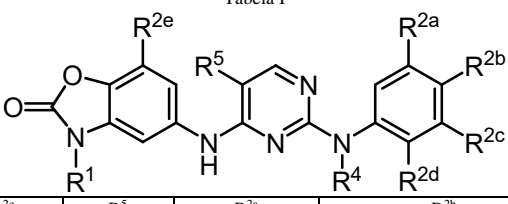
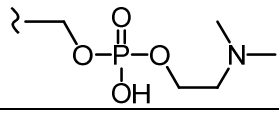
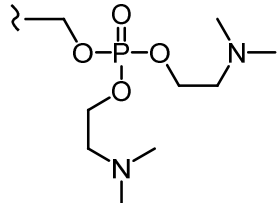
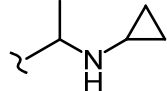
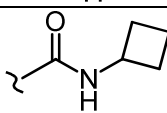
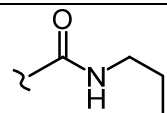
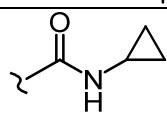
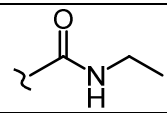
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	
I-141	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	
I-142	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	
I-143	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH ₃	CH ₃	
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	
I-146	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-157	H	H	F	H	C(O)CH ₃	H	
I-158	H	H	F	H		H	
I-159	H	H	F	H		H	
I-160	H	H	F	H		H	
I-161	H	H	F	H		H	
I-162	H	H	F	H		H	

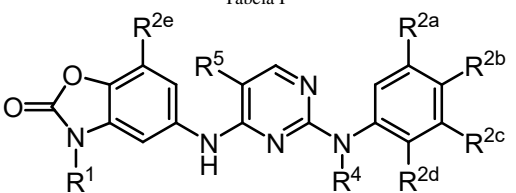
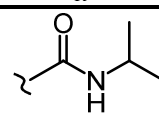
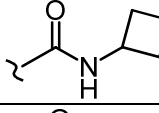
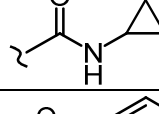
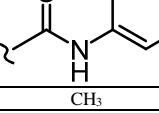
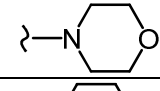
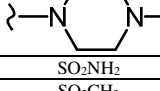
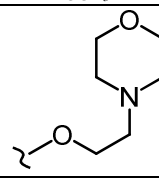
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-163	H	H	F	H		H	
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	
I-165	H	H	F	H		CF ₃	
I-166	H	H	F	H		CF ₃	
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	
I-169	H	H	F	F	H		
I-170	H	H	F	F	H		
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	
I-173	H	CH ₃	F	H	F	SO ₂ CH ₃	
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ NH ₂	
I-175	H	H	F	CH ₃	H	OCD ₃	
I-176	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CF ₃	
I-177	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	
I-178	H	CH ₃	F	H	OCH ₃	CH ₃	
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃	
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃	
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃	
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃	
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃	
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₂ H	
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₂ H	
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	
I-203	H	H	F	H	CH ₃	piridin-4-ila	
I-204	H	H	F	H	CH ₃	piridin-3-ila	
I-205	H	H	F	H	F	piridin-4-ila	

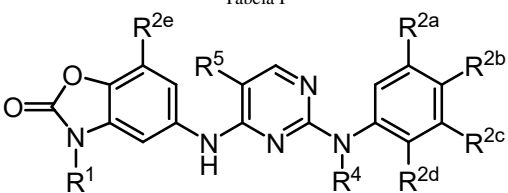
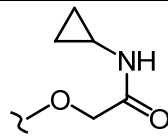
Tabela I							
							
Comp	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	
I-206	H	H	F	H	F	piridin-3-ila	
I-207	H	H	F	OCH ₃	piridin-4-ila	H	
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	piridin-4-ila	
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	piridin-3-ila	
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	
I-224	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	
I-225	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	
I-226	CH ₂ OP(O)[OC(CH ₃) ₃] ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	
I-227	CH ₂ OP(O)OH[OC(CH ₃) ₃]	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	
I-228	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	
I-229	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	
I-230	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	
I-231	H	H	CH ₃	OCH ₃	C(O)OH	CH ₃	

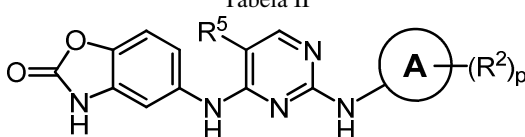
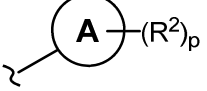
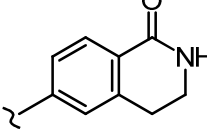
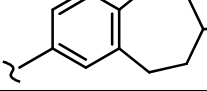
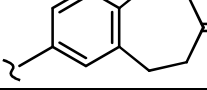
Tabela II		
		
Comp	R ⁵	
II-1	F	
II-2	F	
II-3	F	

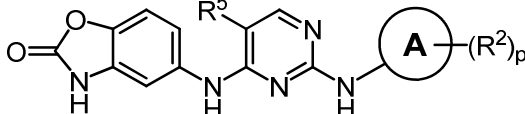
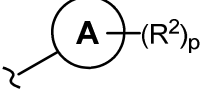
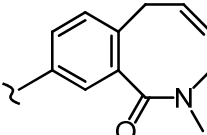
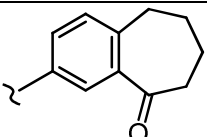
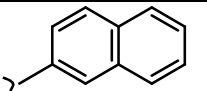
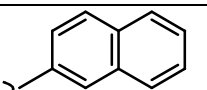
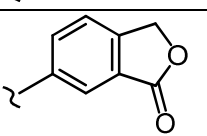
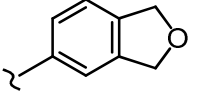
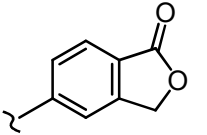
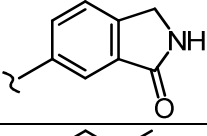
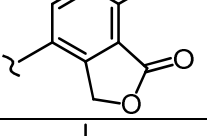
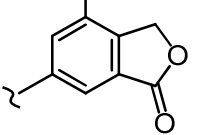
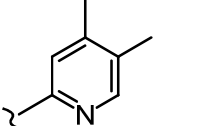
Tabela II		
		
Comp	R ⁵	
II-4	F	
II-5	F	
II-6	NO ₂	
II-7	CO ₂ CH ₃	
II-8	CH ₃	
II-9	CH ₃	
II-10	CH ₃	
II-11	CH ₃	
II-12	CH ₃	
II-13	CH ₃	
II-14	CH ₃	

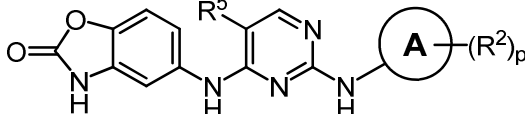
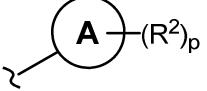
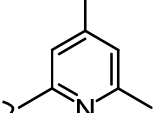
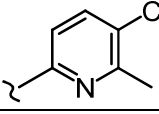
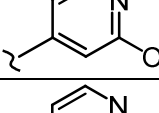
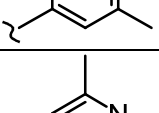
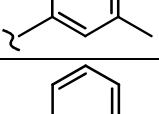
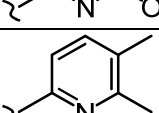
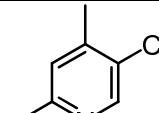
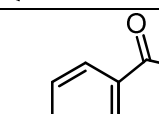
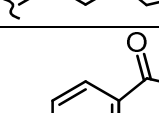
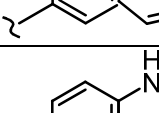
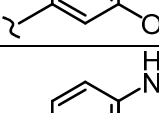
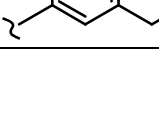
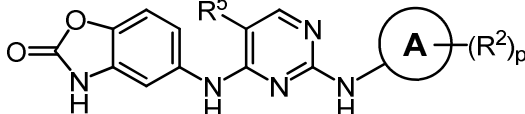
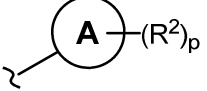
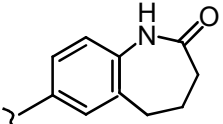
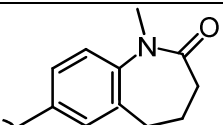
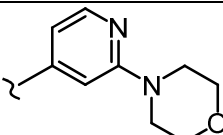
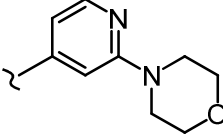
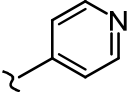
Tabela II		
		
Comp	R ⁵	
II-15	CH ₃	
II-16	CH ₃	
II-17	CH ₃	
II-18	CH ₃	
II-19	CH ₃	
II-20	CH ₃	
II-21	CH ₃	
II-22	CH ₃	
II-23	F	
II-24	F	
II-25	F	
II-26	F	

Tabela II		
		
Comp	R ⁵	
II-27	F	
II-28	F	
II-29	CH ₃	
II-30	F	
II-31	CH ₃	

Pró-drogas

[000155] Aqueles de habilidade na técnica avaliará que os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos podem incluir grupos funcionais que podem ser mascarados com pró-grupos para criar pró-drogas. Tais pró-drogas são usualmente, mas não necessários serem, farmacologicamente inativos até convertidos na sua forma de medicamento ativo. De fato, muitos dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina descritos nesta invenção incluem pró- porções que são hidrolizáveis ou de outro modo cliváveis sob condições de uso. Por exemplo, os grupos de éster habitualmente sofrem hidrólise catalisada por ácido para produzir o ácido carboxílico precursor quando exposto às condições ácidas do estômago ou hidrólise catalisada com base quando exposta às condições básicas do intestino ou sangue. Assim, quando administrado a um paciente oralmente, os compostos de 2,4-

pirimidinodiamina que incluem porções de éster podem ser consideradas pró-drogas de seus ácidos carboxílicos correspondentes, independente de se a forma de éster seja farmacologicamente ativa.

[000156] O mecanismo pelo qual o(s) pró-grupo(s) metaboliza(m) não é crítico e pode ser causado, por exemplo, pela hidrólise sob as condições ácidas do estômago, como descrito acima, e/ou pelas enzimas presentes no trato digestivo e/ou tecidos ou órgãos do corpo. De fato, o pró-grupo(s) pode(m) ser selecionado(s) para metabolizar em um sítio particular dentro do corpo. Por exemplo, muitos ésteres são clivados sob as condições ácidas encontradas no estômago. As pró-drogas designadas para clivar quimicamente no estômago para a 2,4-pirimidino-diamina ativa podem utilizar pró-grupos que incluem tais ésteres. Alternativamente, os pró-grupos podem ser planejados para metabolizar na presença de enzimas tais como esterases, amidases, lipolases, e fosfatases, que inclui ATPases e quinase, etc. Os pró-grupos que incluem ligações capazes de metabolizar *in vivo* são bem conhecidos e incluem, Por intermédio de exemplo e não de limitação, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, uréias, tiouréias, e carboxamidas. Em alguns casos, um grupo “precursor” que é oxidado pelas enzimas oxidativas tais como, por exemplo, citocromo P₄₅₀ do fígado, a um grupo metabolizável, pode ser selecionado.

[000157] Nas pró-drogas, qualquer porção funcional disponível pode ser mascarada com um pró-grupo para produzir uma pró-droga. Os grupos funcionais dentro dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina que podem ser mascarados com pró-grupos para a inclusão em uma pró-porção incluem, mas não são limitados a, aminas (primária e secundária), hidroxilas, sulfanilas (tióis), e carboxilas. Uma ampla variedade pró-grupos, assim como as pró-porções resultantes, adequadas para mascarar grupos funcionais em

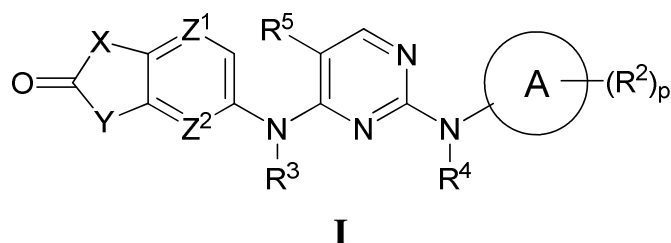
compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos para produzir pró-drogas são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, um grupo funcional em hidroxila pode ser mascarado como uma pró-porção de sulfonato, éster, ou carbonato, que pode ser hidrolisado *in vivo* para fornecer o grupo hidroxila. Um grupo funcional de amino pode ser mascarado como uma pró-porção de amida, carbamato, imina, uréia, fosfenila, fosforila, ou sulfenila, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo amino. Um grupo carboxila pode ser mascarado como uma pró-porção de éster (que inclui ésteres de silila e tioésteres), amida, ou hidrazida, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo carboxila. Outros exemplos específicos de pró-grupos adequados e suas respectivas pró-porções estarão evidentes a aqueles de habilidade na técnica. Todos estes pró-grupos, sozinhos ou em combinações, podem ser incluídos nas pró-drogas.

[000158] Em algumas formas de realização dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina e métodos de usar os compostos, o(s) pró-grupo(s) pode(m) ser ligado(s) a qualquer amina primária ou secundária disponível, que inclui, por exemplo, o átomo de nitrogênio N2 da 2,4-pirimidinodiamina, o átomo de nitrogênio N4 da 2,4-pirimidinodiamina, e/ou um átomo de nitrogênio primário ou secundário incluído em um substituinte na 2,4-pirimidinodiamina.

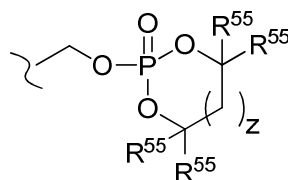
[000159] Como mencionado acima, a identidade do pró-grupo não é crítica, contanto que o mesmo possa ser metabolizado sob as condições desejadas de uso, por exemplo, sob as condições ácidas encontradas no estômago e/ou pelas enzimas encontradas *in vivo*, para produzir um grupo biologicamente ativo, por exemplo, as 2,4-pirimidinodiaminas como aqui descritas. Assim, os técnicos habilitados avaliarão que o pró-grupo pode incluir virtualmente qualquer grupo de proteção de hidroxila, amina ou tiol conhecidos ou mais tardescobertos. Os exemplos não limitantes de grupos de

proteção adequados podem ser encontrados, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1991 (especialmente nas páginas 10 a 142 (álcoois), 277 a 308 (tióis) e 309 a 405 (aminas) a divulgação da qual é aqui incorporada por referência, aqui aludida como “Green & Wuts”).

[000160] Um pró-grupo particularmente útil utilizado em compostos exemplares divulgados é $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ assim como ésteres, ésteres de ácido misto e sais destes. Em algumas formas de realização, o pró-grupo $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ é ligado por intermédio de um átomo de nitrogênio, anelar ou não, da molécula precursora. Pode haver mais do que um de tal pró-grupo. Assim, uma forma de realização é um composto da fórmula I,



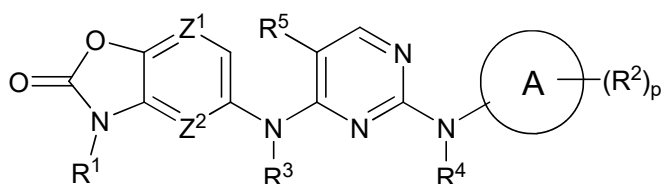
[000161] ou solvato deste, onde A, X, Y, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ e p são como aqui descritos acima, e pelo menos cada um de R¹ (quando presente), R³ e R⁴ é R⁵⁰; onde R⁵⁰ é $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; cada R¹¹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁-₆ ou grupo catiônico monovalente, ou dois R¹¹, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros



[000162] onde cada R⁵⁵ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁-₆ opcionalmente substituído, heteroarilciclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituído, arila C₆-₁₄ opcionalmente substituído, arilalquila C₇-₂₀ opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 14 membros

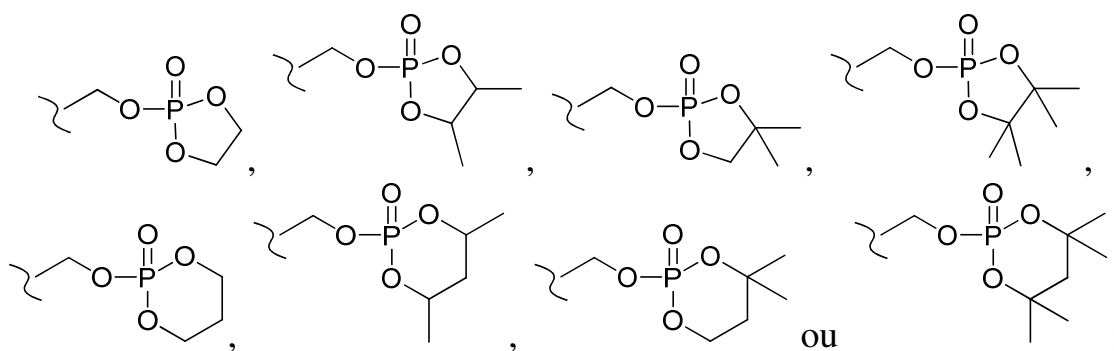
opcionalmente substituído ou heteroarilalquila de 6 a 15 membros opcionalmente substituído; z é 0, 1, 2 ou 3; ou dois R¹¹ juntos representam um grupo catiônico orgânico ou inorgânico bivalente, em que grupos catiônicos bivalentes inorgânicos exemplares incluem aqueles selecionados de Ba²⁺, Bi²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, Ni²⁺, Sr²⁺ e Zn²⁺.

[000163] Uma outra forma de realização é um composto da fórmula II



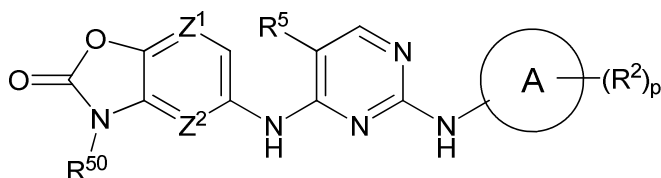
II

[000164] ou solvato destes, onde A, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ e p são como aqui descritos acima, e pelo menos cada um de R¹, R³ e R⁴ é R⁵⁰; onde R⁵⁰ é -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; cada R¹¹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ ou um grupo catiônico monovalente, ou dois R¹¹, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 5 ou 6 membros, onde -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ é



[000165] ou dois R¹¹ juntos representam um grupo catiônico bivalente farmacologicamente aceitável, por intermédio de exemplo incluindo aqueles selecionados de Ca²⁺, Mg²⁺ e Zn²⁺.

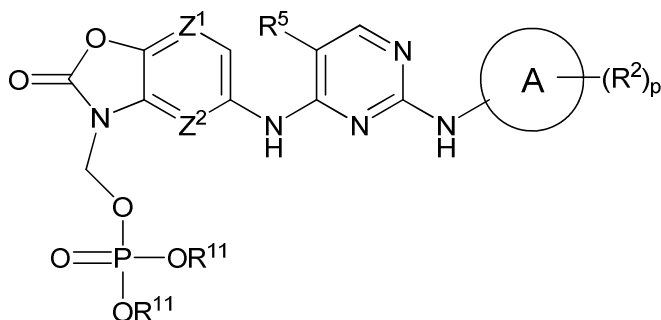
[000166] Uma outra forma de realização é um composto da fórmula III



III

[000167] ou solvato deste, onde A, Z^1 , Z^2 , R^2 , R^5 e p são como aqui descritos acima, e R^{50} é $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência H, alquila C_{1-6} , Li^+ , K^+ , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, Na^+ ou NH_4^+ ; ou dois R^{11} juntos representam um grupo catiônico bivalente selecionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} e Zn^{2+} .

[000168] Uma outra forma de realização é um composto da fórmula IV

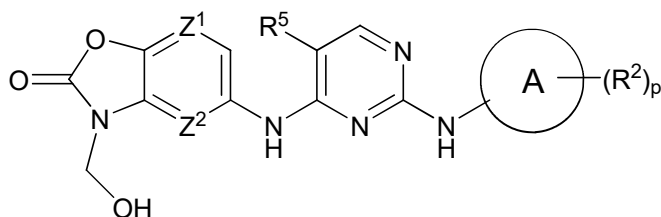


IV

[000169] ou solvato deste, onde A, Z^1 , Z^2 , R^2 , R^5 e p são como aqui descritos acima, e cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência H, t-butila, Li^+ , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, K^+ , Na^+ ou NH_4^+ ; ou dois R^{11} juntos representam um grupo catiônico bivalente selecionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} e Zn^{2+} .

[000170] Para cada uma das formas de realização de pró-droga descrita nos quatro parágrafos anteriores em relação às fórmulas I, II, III e IV, cada uma das formas de realização com respeito às fórmulas I, IA, IB e IC acima se aplicam. Por outras palavras, para cada uma das formas de realização descritas com respeito à fórmula I, IA, IB e IC acima, existe uma outra forma de realização onde as formas de realização de pró-droga específicas descritas nos quatro parágrafos anteriores se aplicam.

[000171] Embora não se pretenda estar ligado por nenhuma teoria particular de operação, acredita-se que os pró-grupos $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$, por exemplo, de acordo com a fórmula V, metabolizem para compostos ativos por intermédio de o intermediário de hidroximetilamina correspondente ilustrado abaixo:



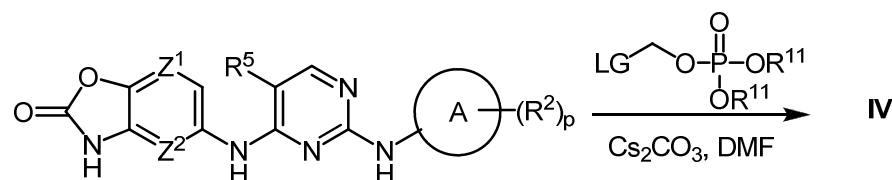
[000172] Tais compostos de hidroximetilamina, embora tipicamente isoláveis sob condições controladas, são conhecidos como sendo instáveis sob condições fisiológicas e várias faixas de pH onde elas hidrolisam *in vivo* para produzir formaldeído e a substância medicamentosa ativa. Com base nesta observação, os compostos como aqui descritos incluem pró-grupos de hidroximetila que podem ser metabolizados *in vivo*, por exemplo pelas condições ácidas do estômago e/ou pelas enzimas presentes no trato digestivo ou outros órgãos e/ou tecidos ou fluidos com o corpo, para produzir a substância medicamentosa ativa 2,4-pirimidinodiamina.

[000173] Além disso, é esperado que os análogos de amino e tio destas hidroximetilaminas, serão similarmente instáveis nas condições fisiológicas e também hidrolisarão *in vivo* para o medicamento de 2,4-pirimidinodiamina ativo. Consequentemente, os compostos como aqui descritos incluem estes compostos de amino primário e tiol correspondentes. Também, a invenção inclui compostos em que os grupos amina primária, tiol e hidróxi são mascarados com grupos de “proteção” que são removidos sob condições fisiológicas de uso para produzir os compostos de hidroximetila, tiolmetila e aminometila correspondentes, isto é, com estes “grupos de proteção” estes compostos do mesmo modo constituirão pró-drogas adequadas.

[000174] A adequabilidade qualquer pró-grupo particular para um modo desejado de administração pode ser confirmada em ensaios bioquímicos. Por exemplo, se uma pró-droga deva ser administrado pela injeção em um tecido ou órgão particulares e as identidades das várias enzimas expressadas no tecido ou órgão são conhecidas, a pró-droga particular pode ser testada quanto ao metabolismo em ensaios bioquímicos com a(s) enzima(s) isolada(s).

Alternativamente, a pró-droga particular pode ser testada quanto ao metabolismo para o composto de 2,4-pirimidinodiamina ativo com extratos de tecido e/ou órgão. O uso de extratos de tecido e/ou órgão pode ser de conveniência particular quando a(s) identidade(s) das enzimas expressadas nos tecidos ou órgãos alvos são desconhecidas ou em casos quando as enzimas isoladas não são convenientemente disponíveis. Uma pessoa de habilidade comum na técnica seria capaz de facilmente selecionar pró-grupos tendo propriedades metabólicas (tais como cinéticas) adequadas para aplicações particulares usando tais testes *in vitro*. As pró-drogas específicas também podem ser testadas quanto ao metabolismo adequado em modelos de animal *in vitro*.

[000175] Os compostos como aqui descritos que carregam o pró-grupo -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ podem ser sintetizados, por exemplo, como representados abaixo para os compostos da fórmula IV.



[000176] Tipicamente, o próton no NH do anel de oxazolidinona pode ser seletivamente alquilado com o reagente de fosfonato apropriado, onde LG é um grupo de partida adequado para formar compostos como aqui descritos, neste caso da fórmula IV. Descrição adicional de como fabricar pró-grupos da fórmula -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ como aqui descritos é especificamente divulgada na Patente U.S. Nº 7.449.458, intitulada “Pirimidinediamine Pro-drugs and their Uses,” a divulgação da qual é por meio deste incorporada por referência na sua totalidade.

[000177] Uma pessoa de habilidade na técnica avaliará que os compostos como aqui descritos podem exibir os fenômenos de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico, e/ou isomerismo ótico.

Por exemplo, os compostos e pró-drogas da invenção podem incluir um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e como uma consequência podem existir como estereoisômeros, tais como isômeros de ligação dupla (tais como, isômeros geométricos), enantiômeros, diastereômeros, e misturas destes, tais como misturas racêmicas. Como um outro exemplo, os compostos como aqui descritos podem existir em várias formas tautoméricas, que incluem a forma de enol, a forma ceto, e misturas destas. Como os vários nomes de composto, fórmulas e desenhos de composto dentro do relatório descritivo e reivindicações podem representar apenas uma das formas tautoméricas, isoméricas conformacionais, isoméricas óticas, ou isoméricas geométricas possíveis, seria entendido que a invenção abrange qualquer uma das formas tautomérica, isomérica conformacional, isomérica ótica, e/ou isomérica geométrica dos compostos aqui descritos, assim como misturas destas várias formas isoméricas diferentes. Em casos de rotação limitada, por exemplo em torno da estrutura de núcleo da 2,4-pirimidinodiamina, atropisômeros também são possíveis e também são especificamente incluídos nos compostos como aqui descritos. É intencionado que os compostos aqui abrangidos são, com a exceção de formas de isomerismo, quimicamente estáveis e isoláveis.

[000178] Como é entendido por uma pessoa de habilidade na técnica, certos átomos ocorrem em mais do que uma forma isotópica. Por exemplo hidrogênio ocorre como prótio (^1H), deutério (^2H) e trítio (^3H), e o carbono ocorre naturalmente como três isótopos diferentes, ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C . Assim as fórmulas presentemente divulgadas incluem compostos tendo uma ou mais formas isotópicas diferentes de certos elementos, que incluem hidrogênio e carbono. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que qualquer átomo em qualquer posição dos compostos divulgados pode ser isotopicamente enriquecido, rotulado com pelo menos um isótopo, ou combinações destes, com qualquer isótopo correntemente conhecido ou

descoberto no futuro. Os exemplos particulares de isótopos incluem isótopos de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, fósforo, halógenos (por exemplo cloro, flúor, bromo, e iodo), e combinações destes. Em uma forma de realização, os compostos presentemente divulgados são fornecidos na forma isotopicamente enriquecida. Em exemplos particulares, os compostos da fórmula I são enriquecidos em deutério em relação ao prótio. Em uma forma de realização, um ou mais grupos anexados ao anel A têm deutério ao invés de H. Em uma outra forma de realização, um grupo alquila em R⁵ tem deutério ao invés de H. O deutério tem uma abundância natural de cerca de 0,015 %. Consequentemente, para aproximadamente cada 6.500 átomos de hidrogênio que ocorrem na natureza, existe um átomo deutério. São aqui divulgados compostos enriquecidos em deutério em uma ou mais posições. Assim, os compostos contendo deutério da divulgação têm deutério em uma ou mais posições (como o caso possa ser) em uma abundância de mais do que 0,015 %.

[000179] Em uma forma de realização, um composto da fórmula (I), em uma posição designada como tendo deutério, tem um fator de enriquecimento isotópico mínimo de pelo menos 2000 (30 % de incorporação deutério) em cada átomo designado como deutério no composto, ou pelo menos 3000 (45 % de incorporação deutério).

[000180] Em outras formas de realização, um composto da fórmula (I) tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo deutério planejado de pelo menos 3500 (52,5 % de incorporação deutério em cada átomo deutério planejado), pelo menos 4000 (60 % de incorporação deutério), pelo menos 4500 (67,5 % de incorporação deutério), pelo menos 5000 (75 % de incorporação deutério), pelo menos 5500 (82,5 % de incorporação deutério), pelo menos 6000 (90 % de incorporação deutério), pelo menos 6333,3 (95 % de incorporação deutério), pelo menos 6466,7 (97 % de incorporação

deutério), pelo menos 6600 (99 % de incorporação deutério), ou pelo menos 6633,3 (99,5 % de incorporação deutério).

Composições Farmacêuticas

[000181] Uma outra forma de realização é uma composição farmacêutica que inclui um composto como descrito em qualquer uma das formas de realização aqui. As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser fabricadas por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, levigação de fabricação de drágea, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. As composições podem ser formuladas na maneira convencional usando um ou mais carregadores, diluentes, excipientes, ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente.

[000182] O composto de 2,4-pirimidinodiamina pode ser formulado nas composições farmacêuticas por si, ou na forma de um hidrato, solvato, N-óxido, ou sal farmaceuticamente aceitável, como aqui descrito. Tipicamente, tais sais são mais solúveis em soluções aquosas do que os ácidos e bases livres correspondentes, mas sais tendo solubilidade mais baixa do que os ácidos e bases livres correspondentes também podem ser formados.

[000183] Uma forma de realização é uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como aqui descrito, ou uma pró-droga deste, e pelo menos um excipiente, diluente, conservante, estabilizador, ou mistura destes farmaceuticamente aceitáveis.

[000184] Os compostos podem ser fornecidos em uma variedade formulações e dosagens. Os compostos podem ser fornecidos em uma forma farmaceuticamente aceitável, que inclui onde o composto pode ser formulado nas composições farmacêuticas por si, ou na forma de um hidrato, solvato, N-óxido, ou sal farmaceuticamente aceitáveis, como aqui descritos.

Tipicamente, tais sais são mais solúveis em soluções aquosas do que os ácidos e bases livres correspondentes, mas sais tendo solubilidade mais baixa do que os ácidos e bases livres correspondentes também podem ser formados. Deve ser entendido que referência ao composto, composto 2,4-pirimidinodiamina, ou “ativo” nos debates de formulações também é intencionado a incluir, onde apropriado como conhecido por aqueles de habilidade na técnica, a formulação das pró-drogas dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina.

[000185] Em uma forma de realização, os compostos são fornecidos como sais farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos, como mencionado anteriormente. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos aqui descritos incluem sais de adição de ácido tais como aqueles formados com ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico, ou ácido fosfórico. Sais de grupos amina também podem incluir sais de amônio quaternário em que o átomo de nitrogênio de amino carrega um grupo orgânico adequado tal como uma porção alquila, alquenila, alquinila, ou alquila substituído. Além disso, onde presentemente divulgado, os compostos carregam uma porção ácida, sais destes farmaceuticamente aceitáveis adequados podem incluir sais de metal tais como sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou potássio; e os sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio.

[000186] As composições farmacêuticas para a administração dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. As composições farmacêuticas podem ser, por exemplo, preparadas levando-se uniforme e intimamente o ingrediente ativo em associação com um carregador líquido, um carregador sólido finamente dividido ou ambos, e depois, se

necessário, dar forma ao produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica o composto ativo objeto é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado.

[000187] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser administrados pelas vias oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracistérica, injeção subcutânea, ou implante), pela inalação de pulverização nasal, vaginal, retal, sublingual, uretral (por exemplo, supositório uretral) ou tópica de administração (por exemplo, gel, unguento, creme, aerossol, etc.) e podem ser formuladas, sozinhas ou juntas, em formulações de unidade dosagem adequadas contendo carregadores, adjuvantes, excipientes, e veículos convencionais não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis apropriados para cada por intermédio de administração. Além do tratamento de animais de sangue quente tais como camundongos, ratos, cavalos, gado, ovelha, cães, gatos, e macacos, os compostos aqui descritos podem ser eficazes em seres humanos.

[000188] A administração dos compostos aqui descritos, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, na forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser realizada por intermédio de qualquer um dos modos aceitos de administração ou agentes para servir para utilidades similares. Assim, a administração pode ser, por exemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracistérica, ou retalmente, na forma de sólido, semi-sólido, pó liofilizado, ou formas de dosagem líquidas, tais como por exemplo, tabletes, supositórios, pílulas, cápsulas de gelatin elásticas moles e duras, pós, soluções, suspensões, ou aerossóis, ou semelhantes, preferivelmente nas formas de dosagem unitárias adequadas para a administração simples de dosagens exatas.

[000189] Para a administração tópica, o(s) composto(s) ou pró-droga(s) seletivo(s) em JAK podem ser formulados como soluções, géis, unguentos, cremes, suspensões, etc., como são bem conhecidos na técnica. Tais formulações podem ser incluídos em um trajeto ou outro sistema ou formulação de liberação transdérmicos, por exemplo, uma formulação com ingredientes especificamente planejados para ajudar no transporte do composto através da pele e dentro dos tecidos do corpo.

[000190] As formulações sistêmicas incluem aquelas planejadas para a administração pela injeção (por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal, ou intraperitoneal) assim como aquelas planejadas para a administração transdérmica, transmucósica, oral, ou pulmonar.

[000191] As preparações injetáveis úteis incluem suspensões, soluções, ou emulsões estéreis do(s) composto(s) ativo(s) em veículos aquosos ou oleosos. As composições também podem conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, estabilização, e/ou dispersão. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de dose múltipla, e podem conter conservantes adicionados.

[000192] Alternativamente, a formulação injetável pode ser fornecida na forma de pó para a reconstituição com um veículo adequado, que inclui, mas não limitado a água isenta de pirogênio estéril, tampão, e solução dextrose, antes do uso. Para esta finalidade, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser secados por qualquer técnica conhecida no ramo, tal como liofilização, e reconstituída antes do uso.

[000193] Para a administração transmucósica, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são conhecidos na técnica.

[000194] Para a administração oral, as composições farmacêuticas

podem tomar a forma, por exemplo, de comprimidos, tabletes, ou cápsulas preparadas pelos meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré gelatinizado, polivinilpirrolidona, ou hidroxipropil metilcelulose); enchedores (por exemplo, lactose, celulose microcristalina, ou hidrogeno fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou amido glicolato de sódio); ou agentes de umectação (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os tabletes podem ser revestidos pelos métodos bem conhecidos na técnica com, por exemplo, açúcares, películas, ou revestimentos entéricos. Adicionalmente, as composições farmacêuticas que contêm a pirimidinodiamina 2,4-substituída como ingrediente ativo ou pró-droga desta em uma forma adequada para o uso oral também pode incluir, por exemplo, pastilhas, comprimidos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições intencionadas para o uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas, e tais composições podem conter um ou mais agentes que incluem agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, e agentes conservantes de modo a fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os tabletes contêm o ingrediente ativo (que inclui medicamento e/ou pró-droga) em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de tabletes. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração (por exemplo, amido de milho ou ácido algínico); agentes de ligação (por exemplo amido, gelatina, ou acácia); e agentes de lubrificação (por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, ou talco). Os tabletes

podem ser deixados não revestidos ou eles podem ser revestidos pelas técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e deste modo fornecer uma ação prolongada em um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser utilizado. Eles também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Pat. U.S. Nºs 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar tabletes terapêuticos osmóticos para controlar a liberação. As composições farmacêuticas aqui descritas também podem estar na forma de emulsões de óleo em água.

[000195] As preparações líquidas para a administração oral podem tomar a forma, por exemplo, de elixires, soluções, xaropes, ou suspensões, ou elas podem estar apresentadas como um produto seco para a constituição com água ou outros veículos adequados antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas pelos meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas); agentes de emulsificação (por exemplo, lecitina, ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos, álcool etílico, cremofore®, ou óleos vegetais fracionados); e conservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoatos de metila ou propila ou ácido sórbico). As preparações também podem conter sais de tampão, conservantes, flavorizantes, corantes, e agentes adoçantes como apropriados.

[000196] As preparações para a administração oral podem ser adequadamente formuladas para dar liberação controlada do composto ativo, como é bem conhecido.

[000197] Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes ou comprimidos formulados na maneira convencional.

[000198] Para a administração nasal ou administração pela inalação ou

insuflação, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-droga(s) pode(m) ser convenientemente liberados na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misto, por exemplo, misturado com fosfolipídeos, tais como fosfatidilcolina) formam um inalador de pó seco ou como uma pulverização de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou um nebulizador com o uso de um propelente adequado (por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonetos, dióxido de carbono, ou outro gás adequado). No caso de um aerossol pressurizado, a unidade dosagem pode ser determinada fornecendo-se uma válvula para liberar uma quantidade medida. Cápsulas e cartuchos para o uso em um inalador ou insuflador (por exemplo, cápsulas e cartuchos que incluem gelatina) podem ser formuladas contendo uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

[000199] Antes do uso em uma formulação de pó seco ou suspensão, o produto de pró-droga tipicamente é micronizado a um tamanho adequado para a liberação pela inalação (tipicamente menos do que cerca de 5 microns). Isto pode ser obtido como é conhecido por aqueles de habilidade na técnica por um método apropriado, tal como moagem a jato em espiral, moagem a jato em leito fluídico, processamento de fluido supercrítico, secagem por pulverização e os semelhantes.

[000200] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes de dispersão ou umectação e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também podem ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxicos parenteralmente aceitáveis. Entre os veículos e solventes aceitáveis que

podem ser utilizados são água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônica. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina também podem ser administrados na forma de supositórios para a administração retal ou uretral do medicamento. Para as vias retal e vaginal de administração, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como soluções (para enemas de retenção), supositórios, ou unguentos contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Em formas de realização particulares, os compostos podem ser formulados como supositórios uretrais, por exemplo, para o uso no tratamento de condições de fertilidade, particularmente em homens (por exemplo, para o tratamento da disfunção testicular).

[000201] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgados podem ser usados para a fabricação de uma composição ou medicamento, que inclui medicamentos adequados para a administração tópica. Consequentemente, de modo específico são considerados métodos para a fabricação de composições que incluem o compostos de 2,4-pirimidinodiamina em uma forma que seja adequada para a administração tópica.

[000202] Para o uso tópico, cremes, unguentos, geléias, géis, soluções, suspensões, etc., contendo os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser utilizados. Em certas formas de realização, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser formulados para a administração tópica com polietileno glicol (PEG). Estas formulações podem opcionalmente incluir ingredientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais tais como diluentes, estabilizantes, e/ou adjuvantes. Em formas de realização particulares, as formulações tópicas são formuladas para o tratamento de condições alérgicas e/ou condições de pele que inclui psoríase, dermatite de contato, e dermatite atópica, entre outras aqui descritas.

[000203] Como aqueles habilitados na técnica reconhecerão, a formulação de compostos de 2,4-pirimidinodiamina, a quantidade da formulação liberada, e a duração de administração de uma dose única depende do tipo de dispositivo de inalação utilizado assim como outros fatores. Para alguns sistemas de liberação de aerossol, tais como nebulizadores, a frequência de administração e a duração de tempo durante a qual o sistema é ativado dependerá principalmente da concentração de compostos de 2,4-pirimidinodiamina no aerossol. Por exemplo, períodos mais curtos de administração podem ser usados em concentrações mais altas de compostos de 2,4-pirimidinodiamina na solução nebulizadora. Os dispositivos tais como inaladores de dose medida podem produzir concentrações de aerossol mais altas e podem ser operados por períodos mais curtos para liberar a quantidade desejada de compostos de 2,4-pirimidinodiamina em algumas formas de realização. Os dispositivos tais como inaladores de pó seco liberam agente ativo até que uma dada carga de agente seja expelida do dispositivo. Neste tipo de inalador, a quantidade de compostos de 2,4-pirimidinodiamina em uma dada quantidade do pó determina a dose liberada em uma única administração. A formulação de 2,4-pirimidinodiamina é selecionada para produzir o tamanho de partícula desejado no dispositivo de inalação escolhido.

[000204] Incluído entre os dispositivos que podem ser usados para administrar exemplos particulares dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina são aqueles bem conhecidos na técnica, tais como inaladores de dose medida, nebulizadores líquidos, inaladores de pó seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, e outros. Outra tecnologia adequada para a administração de compostos de 2,4-pirimidinodiamina particular inclui aerossóis eletrodrodinâmicos.

[000205] Além disso, o dispositivo de inalação é preferivelmente

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

[000206] As formulações de compostos de 2,4-pirimidinodiamina para a administração de um inalador de pó seco pode tipicamente incluir um pó seco finamente dividido contendo compostos de 2,4-pirimidinodiamina, mas o pó também pode incluir um agente de volume, tampão, carregador, excipiente, um outro aditivo, ou semelhante. Em um aspecto, os sais de hidroxinaftoato, tais como 1-hidróxi- ou 3-hidróxi-2-naftalenocarboxilato das presentes 2,4-pirimidinodiaminas têm higroscopicidade baixa quando comparados com a forma de base livre correspondente e têm excelente compatibilidade com excipientes, estabilidade, micronizam bem e outras propriedades farmacêuticas. Os sais de 1-hidróxi-2-naftalenocarboxilato podem ser aludidos como “sais de xinafoato.” São aqui divulgados sais de xinafoato de compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos. Os sais de xinafoato de 2,4-pirimidinodiaminas aqui descritos podem ser administrados sozinhos mas também podem ser administrados como uma formulação em associação com um ou mais diluentes, excipientes ou os semelhantes farmaceuticamente aceitáveis. As formulações de pó seco das formas salinas do ácido xinafóico dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritas são uma forma de realização. Tais formulações de pós seco com ou sem um carregador ou outro

aditivo são adequadas para a administração por intermédio de inalação. Os aditivos podem ser incluídos em uma formulação de pó seco de compostos de 2,4-pirimidinodiamina, por exemplo, para diluir o pó para facilitar a liberação a partir de um inalador de pó seco, para facilitar o processamento da formulação, para fornecer propriedades de pó vantajosas para a formulação, para facilitar a dispersão do pó a partir do dispositivo de inalação, para estabilizar a formulação (por exemplo, antioxidantes ou tampões), para fornecer sabor para a formulação, ou semelhante. Os aditivos típicos incluem mono-, di-, e polissacarídeos; álcoois de açúcar e outros polióis, tais como, por exemplo, lactose, glicose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trealose, sacarose, manitol, amido, ou combinações destes; tensoativos, tais como sorbitóis, difosfatidil colina, ou lecitina; e outros.

[000207] Por exemplo, uma formulação de pó seco pode ser fabricada em vários modos, usando técnicas convencionais, tais como descrito em qualquer uma das publicações mencionadas acima e incorporadas expressamente aqui por referência, e, por exemplo, Baker, *et al.*, Pat. U.S. Nº 5.700.904, a divulgação inteira da qual é incorporada expressamente aqui por referência. As partículas na faixa de tamanho apropriada para a deposição máxima no trato respiratório inferior podem ser fabricadas pela micronização, moagem, ou semelhante. Uma formulação líquida pode ser fabricada dissolvendo-se um ou mais dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgados em um solvente adequado, tal como água, em um pH apropriado, que inclui tampões ou outros excipientes.

[000208] Para a administração ocular, o(s) composto(s) ou pró-droga(s) de 2,4-pirimidinodiamina pode(m) ser formulados como uma solução, emulsão, suspensão, etc., adequado(s) para a administração ao olho. A administração ao olho é no geral por intermédio de exposição tópica do olho para a formulação, mas também inclui injeção no olho se necessário. Uma

variedade veículos adequados para administrar compostos ao olho são conhecidos na técnica. Os exemplos específicos não limitantes são descritos na Patente U.S. Nº 6.261.547; Patente U.S. Nº 6.197.934, Patente U.S. Nº 6.056.950, Patente U.S. Nº 5.800.807, Patente U.S. Nº 5.776.445, Patente U.S. Nº 5.698.219, Patente U.S. Nº 5.521.222, Patente U.S. Nº 5.403.841, Patente U.S. Nº 5.077.033, Patente U.S. Nº 4.882.150, e Patente U.S. Nº 4.738.851.

[000209] Tipicamente as formulações para a administração ocular contêm uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de 2,4-pirimidinodiamina aqui divulgada, tal como de cerca de 0,0001 % a cerca de 1,0 % em peso (p/p). Em certas formulações, a quantidade farmacologicamente eficaz do composto é de 0,0003 % a cerca de 0,1 % (p/p), tal como de cerca de 0,003 % a cerca de 0,5 % (p/p), ou de cerca de 0,01 % a cerca de 0,03 % (p/p).

[000210] Em certos exemplos uma composição oftálmica contendo um composto de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgado para a administração ocular inclui um agente de tonicidade, um tampão, ou ambos. Em certos exemplos de composições oftálmicas o agente de tonicidade é um carboidrato simples ou um álcool de açúcar. Como é conhecido por aqueles de habilidade na técnica, os agentes de tonicidade podem ser usados nas presentes composições para ajustar a tonicidade da composição, preferivelmente para aquela das lágrimas normais. Os exemplos de agentes de tonicidade adequados incluem, sem limitação cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, carboidratos, tais como dextrose, frutose, galactose, polióis, tais como álcoois de açúcar, que inclui Por intermédio de exemplo, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomalte, maltitol e combinações destes. As composições contendo um tampão contêm, em alguns exemplos, um fosfato, citrato, ou ambos.

[000211] Em um aspecto, as composições para a administração ocular dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgados opcionalmente contêm um tensoativo, um polímero de estabilização, ou ambos. Os tensoativos são utilizados em certas composições para facilitar a liberação de concentrações mais altas do composto de 2,4-pirimidinodiamina que é administrado. Tais tensoativos podem funcionar para solubilizar o composto. Os tensoativos exemplares incluem polissorbato, poloxâmero, estearato de poliosil 40, óleo de mamona polioxila, tiloxapol, triton e monolaurato de sorbitano. Em certas formas de realização o tensoativo é selecionado de Triton X114, tiloxapol e combinações destes. Ainda em uma outra forma de realização de composições para a administração ocular, o polímero de estabilização é carbômero 974p.

[000212] Para a liberação prolongada, o(s) composto(s) ou pró-droga(s) de 2,4-pirimidinodiamina pode(m) ser formulado(s) como uma preparação depósito para a administração pela implantação ou injeção intramuscular. O ingrediente ativo pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis (por exemplo, como um sal moderadamente solúvel). Alternativamente, os sistemas de liberação transdérmica fabricados como um disco ou emplastro adesivos que lentamente libera o(s) composto(s) ativo(s) para a absorção percutânea podem ser usados. Para esta finalidade, os realçadores de permeação podem ser usados para facilitar a penetração transdérmicas do(s) composto(s) ativo(s). os emplastros transdérmicos adequados são descritos, por exemplo, na Patente U.S. Nº 5.407.713, Patente U.S. Nº 5.352.456, Patente U.S. Nº 5.332.213, Patente U.S. Nº 5.336.168, Patente U.S. Nº 5.290.561, Patente U.S. Nº 5.254.346, Patente U.S. Nº 5.164.189, Patente U.S. Nº 5.163.899, Patente U.S. Nº 5.088.977, Patente

U.S. Nº 5.087.240, Patente U.S. Nº 5.008.110, e Patente U.S. Nº 4.921.475.

[000213] Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêutica podem ser utilizados. Os lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação que podem ser usados para a liberação de composto(s) ou pró-droga(s) ativo(s). Certos solventes orgânicos tais como sulfóxido de dimetila (DMSO) também podem ser utilizados, embora usualmente no custo de enorme toxicidade.

[000214] As composições farmacêuticas, se desejadas, podem ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador que podem conter uma ou mais formas de dosagem unidade contendo o(s) composto(s) ativo(s). A embalagem, por exemplo, pode incluir folha metálica ou plástica, tal como uma embalagem bolha. A embalagem ou dispositivo dispensador podem ser acompanhados por instruções para a administração.

[000215] Uma outra forma de realização é um kit que inclui um composto, pró-droga ou composição farmacêutica como descrito em qualquer uma das formas de realização acima. As formas de realização de kit são descritas em mais detalhes abaixo.

Métodos de uso

[000216] A presente invenção fornece compostos de 2,4-pirimidinodiamina, pró-drogas e composições farmacêuticas destes, como aqui descritos, para o uso em terapia para as condições aqui descritas. A presente invenção fornece ainda o uso dos compostos da presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de condições em que o alvejamento do trajeto de JAK ou inibição das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis. Estes incluem condições onde a função de linfócitos, macrófagos, ou mastóides está envolvida. As condições em que o alvejamento do trajeto de JAK ou inibição das JAK quinases, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis incluem leucemia, linfoma, rejeição de

transplante (por exemplo, rejeição de transplante da ilhota pancreática), aplicações de transplante da medula óssea (por exemplo, doença do enxerto-versus-hospedeiro), doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatóide, psoríase e os semelhantes), inflamação (por exemplo, asma, etc.) e outras condições como descritas aqui em maiores detalhes.

[000217] Em uma outra forma de realização, os métodos podem ser praticados como um método terapêutico para o tratamento das condições aqui descritas. Assim, em uma forma de realização específica, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina (e as várias formas aqui descritas, que incluem formulações farmacêuticas que incluem os compostos (nas várias formas)) podem ser usados para tratar as condições aqui descritas em pacientes animais, que incluem os seres humanos. Os métodos no geral incluem administrar ao paciente uma quantidade um composto aqui descrito, ou um sal, pró-droga, hidrato, ou N-óxido deste, eficaz para tratar a condição. Em uma forma de realização, o paciente é um mamífero não humano, que inclui, mas não é limitado a, bovino, equino, felino, canino, roedor, ou primata. Em uma outra forma de realização, o paciente é um ser humano.

[000218] Como mencionado anteriormente, numerosas condições podem ser tratadas usando os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos, pró-drogas destes, e métodos de tratamento como aqui descritos. Como aqui usado, “tratar” ou “tratamento” de uma doença em um paciente refere-se a (1) prevenir a doença de ocorrer em um paciente que é predisposto ou não demonstra ainda sintomas da doença; (2) inibir a doença ou deter o seu desenvolvimento; ou (3) melhorar ou causar a regressão da doença. Como bem entendido na técnica, “tratamento” é um método de obter resultados benéficos ou desejados, que inclui resultados clínicos. Para os propósitos desta invenção, os resultados benéficos ou desejados podem incluir um ou mais, mas não são limitados a, alívio ou melhora de um ou mais sintomas,

diminuição do grau de uma condição, que inclui uma doença, estado estabilizado (isto é, não piora) de uma condição, que inclui doenças, prevenir a disseminação de doença, demora ou diminuição da condição, que inclui doença, progressão, melhora ou alívio da condição, que inclui doença, estado, e remissão (seja parcial ou total), seja detectável ou indetectável. Preferidos são os compostos que são relativamente potentes comparados com a classe como um todo e podem ser administrados em doses baixas, de modo preferível mas não necessário localmente, minimizando assim efeitos adversos sistêmicos.

[000219] Os compostos aqui descritos são inibidores potentes e seletivos das JAK quinases e são particularmente seletivos para os trajetos de sinalização de citocina contendo JAK3. Como uma consequência desta atividade, os compostos podem ser usados em uma variedade de contextos *in vitro*, *in vivo*, e *ex vivo* para regular ou inibir a atividade JAK quinase, cascatas de sinalização em que as JAK quinases desempenham um papel, e as respostas biológicas efetuadas por tais cascatas de sinalização. Por exemplo, em uma forma de realização, os compostos podem ser usados para inibir a JAK quinase, *in vitro* ou *in vivo*, virtualmente em qualquer tipo de célula que expressa a JAK quinase, tal como em células hematopoiéticas em que, por exemplo, JAK3 é predominantemente expressado. Estes também podem ser usados para regular as cascatas de transdução de sinal em que as JAK quinases, particularmente JAK3, desempenham um papel. Tais cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK incluem, mas não são limitadas às cascatas de sinalização de receptores de citocina que envolvem a cadeia gama comum, tais como, por exemplo, as cascatas de sinalização de receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, ou IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21. Os compostos também podem ser usados *in vitro* ou *in vivo* para regular, e em particular para inibir, respostas celulares ou biológicas afetadas por tais

cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK. Tais respostas celulares ou biológicas incluem, mas não são limitados a, supra-regulagem de IL-4/ramos CD23 e proliferação de célula T mediada por IL-2. Importaneamente, os compostos podem ser usados para inibir JAK quinases *in vivo* como um método terapêutico para o tratamento ou prevenção de doenças mediadas, total ou em parte, pela atividade uma JAK quinase (aludida aqui como “doenças mediadas pela JAK quinase”). Os exemplos não limitantes de doenças mediadas pela JAK quinase que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos presentemente divulgados incluem, mas não são limitados às seguintes: alergias; asma; doenças autoimunes, que incluem distúrbios autoimunes sistêmicos, rejeição de transplante (por exemplo, rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, pele; reação do hospedeiro versus enxerto (HVGR), e reação do enxerto versus hospedeiro (GVHR)), artrite reumatóide, e esclerose lateral amiotrófica; doenças autoimunes mediadas pela célula T tais como esclerose múltipla, psoríase, e síndrome de Sjogren; doenças inflamatórias Tipo II tais como inflamação vascular (que inclui vasculite, arterite, aterosclerose, e doença da artéria coronária); doenças do sistema nervoso central tais como acidente vascular cerebral; doenças pulmonares tais como bronquite obliterativa e hipertensão pulmonar primária; reações de hipersensibilidade sólida, demorada do Tipo IV; e malignidades hematológicas tais como leucemia e linfomas.

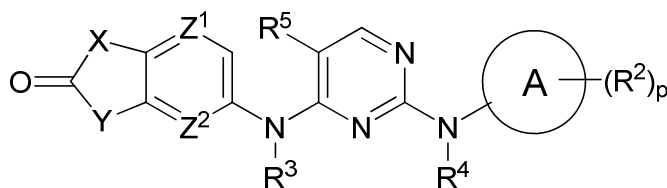
[000220] Além dos distúrbios listados acima, os compostos divulgados são particularmente úteis para o tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas, restritivas ou inflamatórias de qualquer tipo, etiologia, ou patogênese que sejam, em particular uma doença das vias aéreas obstrutiva, restritiva ou inflamatória, incluindo, como mencionado acima, asma, em particular asma atópica, asma alérgica, asma não atópica, asma brônquica, asma não alérgica, asma enfisematosa, asma induzida por exercício, asma

induzida por emoção, asma extrínseca causada por fatores ambientais, asma infecciosa associada com infecção bacteriana, fúngica, protozoária e/ou viral, bronquiolite, asma variante da tosse, asma induzida por medicamento, e os semelhantes. Os compostos presentemente divulgados também são particularmente úteis no tratamento da rinite ou sinusite de diferentes etiologias, incluindo sem limitação, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, rinite vasomotora, sinusite, incluindo sinusite aguda, crônica, etimóide, maxilar frontal ou esfenóide. Os compostos divulgados também são úteis no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença dos pulmões obstrutiva crônica (COLD), doença das vias aéreas obstrutiva crônica (COAD) ou obstrução das vias aéreas, incluindo, sem limitação, bronquite crônica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrose cística, bronquiolite obliterans. Além disso, os compostos divulgados podem ser usados para tratar a bronquite, incluindo em particular, a bronquite aguda, bronquite laringotraqueal aguda, bronquite crônica, bronquite seca, bronquite produtiva, bronquite asmática infecciosa, bronquite estafilocócica ou estreptocócica e bronquite vesicular.

[000221] Uma forma de realização é um método como aqui descrito utilizado com um composto de acordo com a fórmula I, ou em uma forma de realização mais específica, um composto de acordo com as fórmulas IA, IB, IC, II, III ou IV em uma forma de realização ainda mais específica, uma espécie aqui descrita. Para brevidade, os métodos descritos abaixo referem-se a um composto da fórmula I, mas métodos correspondentes de acordo com os vários subgêneros e espécies de composto e composição também são intencionados a serem incluídos.

[000222] Uma forma de realização é um método de inibir uma atividade uma JAK quinase, que inclui contatar a JAK quinase com uma quantidade um composto, eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase, da

fórmula I:



I

onde

[000223] X e Y são cada um independentemente O, S, S(O), SO₂ ou NR¹;

[000224] cada R¹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, C(O)-alquila C₁₋₆, CO₂-alquila C₁₋₆ ou R⁵⁰;

[000225] cada R⁵⁰ é -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, onde A é O ou S; cada R⁹ é independentemente para cada ocorrência H, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído, arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituído ou arilalquila C₇₋₁₆ opcionalmente substituído; ou alternativamente, dois R⁹, juntos com o carbono aos quais eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C₃₋₈ opcionalmente substituído ou um heteroarilciclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituído; R¹⁰ é R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ ou -P(O)(N(R¹²)₂)₂; cada R¹¹ é independentemente para cada ocorrência R^a ou um grupo catiônico monovalente; ou dois R¹¹, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros, ou dois R¹¹ juntos representam um grupo catiônico bivalente; cada R¹² é independentemente para cada ocorrência R^c ou - alquila C₁₋₃-N(R^c)₂; ou dois R¹², cada um em nitrogênios separados de -P(O)(N(R¹²)₂)₂, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo bisamida do ácido fosfônico cíclico de 4 a 8 membros; ou um R¹² junto com R¹¹, do grupo -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfonamidato cíclico de 4 a 8 membros;

[000226] o anel A é um arila C₆₋₁₀ ou um heteroarila de 5 a 10 membros;

[000227] cada R^2 é independentemente para cada ocorrência H, R^c , R^b , R^e substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-OR^e$ substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-SR^e$ substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-C(O)R^e$ substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-S(O)_2R^e$ substituídos com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferente R^a e/ou R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ ou $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

[000228] cada R^a é independentemente para cada ocorrência H, deutério, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíciclila de 3 a 10 membros, heteroalíciclilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[000229] cada R^b é independentemente para cada ocorrência $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, halo-alquilóxi C_{1-3} , $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ ou $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

[000230] cada R^c é independentemente para cada ocorrência R^a , ou,

alternativamente, dois R^c são tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um heteroalíclicila de 3 a 10 membros ou um heteroarila de 5 a 10 membros que podem opcionalmente incluir um ou mais dos mesmos ou diferentes heteroátomos adicionais e que é opcionalmente substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^d ;

[000231] cada R^d é $=O$, $-OR^a$, haloalquilóxi C_{1-3} , alquila C_{1-6} , $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O_2)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-haloalquila C_{1-6}$, $-S(O)_2haloalquila C_{1-6}$, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)haloalquila C_{1-6}$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ ou $-N(R^a)C(O)haloalquila C_{1-6}$; dois R^d , tomados juntos com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam para formar um anel mono ou bicíclico parcial ou totalmente saturado de 3 a 10 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a ;

[000232] cada R^e é independentemente para cada ocorrência alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíclicila de 3 a 10 membros, heteroalíclicilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

[000233] p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000234] cada m é 1, 2 ou 3;

[000235] cada n é 0, 1, 2 ou 3;

[000236] dois grupos R^2 , tomados juntos com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam-se para formar um anel mono ou bicíclico de 4 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a e/ou R^b ;

[000237] Z^1 e Z^2 são cada um independentemente CH, CR^2 ou N;

[000238] R^3 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ;

[000239] R^4 é H, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído ou R^{50} ; e

[000240] R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído, alquinila, hidróxi, alcóxi C_{1-6} opcionalmente substituído, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$.

[000241] Uma outra forma de realização, é um método de inibir uma atividade uma JAK quinase, que inclui contatar a JAK quinase com uma quantidade um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito. Em certas formas de realização dos métodos aqui descritos, o método é realizado *in vivo*.

[000242] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma atividade uma JAK quinase, que inclui contatar *in vitro* uma JAK3 quinase com uma quantidade um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito.

[000243] Em uma forma de realização específica, os compostos podem ser usados para tratar e/ou prevenir a rejeição em receptores de transplante de órgão e/ou tecido (isto é, tratar e/ou prevenir a rejeição de haloenxerto). Haloenxertos podem ser rejeitados através de uma reação imune mediada por célula ou humoral dos antígenos do receptor contra o transplante (histocompatibilidade) presente nas membranas das células do doador. Os

antígenos mais fortes são controlados por um complexo de locais genéticos chamados de antígenos do grupo A de leucócitos humanos (HLA). Juntos com os antígenos dos grupos sanguíneo ABO, eles são os antígenos de transplante principais detectáveis em seres humanos.

[000244] A rejeição a seguir do transplante no geral pode ser dividida em três categorias: hiperaguda, que ocorre horas a dias a seguir do transplante; aguda, que ocorre dias a meses a seguir do transplante; e crônica, que ocorre meses a anos a seguir do transplante.

[000245] A rejeição hiperaguda é causada principalmente pela produção de anticorpos do hospedeiro que atacam o tecido do enxerto. Em uma reação de rejeição hiperaguda, os anticorpos são observados no transplante vascular logo depois do transplante. Imediatamente a seguir, coágulos vasculares ocorrem, levando à isquemia, necrose eventual e morte. A infartação do enxerto não é responsiva às terapias imunossupressivas conhecidas. Porque os antígenos de HLA podem ser identificados *in vitro*, a triagem pré-transplante é usada para reduzir significativamente a rejeição hiperaguda. Como uma consequência desta triagem, a rejeição hiperaguda é relativamente incomum nos dias de hoje.

[000246] A rejeição aguda é considerada ser mediada pelo acúmulo de células específicas de antígeno no tecido de enxerto. A reação imune mediada pela célula T contra estes antígenos (isto é, HVGR ou GVHR) é o mecanismo principal da rejeição aguda. O acúmulo destas células leva ao dano do tecido de enxerto. Acredita-se que tanto as células T auxiliares CD4+ quanto as células T citotóxicas CD8+ estejam envolvidas no processo e que o antígeno é apresentado pelas células dendríticas do doador e hospedeiro. As células T auxiliares CD4+ ajudam a recrutar outras células efectoras, tais como macrófagos e eosinófilos, para o enxerto. O acesso das cascatas de transdução de sinal de ativação de célula T (por exemplo, as cascatas CD28, CD40L, e

CD2) também está envolvido.

[000247] A rejeição aguda mediada pela célula pode ser revertida em muitos casos pela intensificação da imunoterapia. Depois da reversão bem sucedida, elementos severamente danificados do enxerto cicatrizam pela fibrose e o resto do enxerto parece normal. Depois da resolução da rejeição aguda, as dosagens de medicamentos imunossupressivos podem ser reduzidas a níveis muito baixos.

[000248] A rejeição crônica, que é um problema particular em transplantes renais, frequentemente progride insidiosamente a despeito da terapia imunossupressiva aumentada. Isto é considerado ser devido, em grande parte, à hipersensibilidade Tipo IV mediada pela célula. O perfil patológico difere daquele da rejeição aguda. O endotélio arterial é primariamente envolvido com proliferação extensiva que pode gradualmente ocluir o lumen do vaso, levando à isquemia, fibrose, uma íntima espessada, e mudanças ateroscleróticas. A rejeição crônica é principalmente devido a uma obliteração progressiva de vasculatura de enxerto e parecido com um processo lento, vasculítico.

[000249] Na hipersensibilidade Tipo IV, as células T citotóxicas CD8 e as células T auxiliares CD4 reconhece antígeno sintetizado intracelular ou extracelular quando o mesmo é complexado, respectivamente, com as moléculas MHC Classe I ou Classe II. Os macrófagos funcionam como células que apresentam antígeno e liberam IL-1, que promove a proliferação de células T auxiliares. As células T auxiliares liberam interferon gama e IL-2, que juntos regulam as reações de hipersensibilidade demoradas mediadas pela ativação de macrófago e imunidade mediada pelas células T. No caso de transplante de órgão, as células T citotóxicas destroem as células do enxerto no contato.

[000250] Visto que as JAK quinases desempenham um papel crítico na

ativação de células T, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos podem ser usados para tratar e/ou prevenir muitos aspectos de rejeição de transplante, e são particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de reações de rejeição que são mediadas, pelo menos em parte, pelas células T, tais como HVGR ou GVHR. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina também podem ser usados para tratar e/ou prevenir a rejeição crônica em receptores de transplante e, em particular, em receptores de transplante renal. O composto também pode ser administrado a um tecido ou um órgão antes de transplantar o tecido ou órgão no receptor de transplante.

[000251] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença autoimune mediada pela célula T, que inclui administrar a um paciente que sofre de uma tal doença autoimune uma quantidade um composto eficaz para tratar a doença autoimune onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito. Em certas formas de realização dos métodos a doença autoimune é a esclerose múltipla (MS), psoríase, ou síndrome de Sjogran.

[000252] A terapia usando os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos pode ser aplicada sozinha, ou a mesma pode ser aplicada em combinação com ou adjuntivamente com outras terapias imunossupressivas comuns, tais como, por exemplo, as seguintes: mercaptopurina; corticosteróides tais como prednisona; metilprednisolona e prednisolona; agentes de alquilação tais como ciclofosfamida; inibidores da calcineurina tais como ciclosporina, sirolimus, e tacrolimus; inibidores da monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH) tais como micofenolato, micofenolato mofetila, e azatioprina; e agentes designados para suprimir a imunidade celular enquanto deixa a resposta imunológica humoral do receptor intacta, que inclui vários anticorpos (por exemplo, antilinfócito globulina (ALG), antitimócito globulina (ATG), anticorpos monoclonais anti-célula T (OKT3))

e irradiação. Estes vários agentes podem ser usados de acordo com as suas dosagens padrão ou comum, como especificado na informação prescrita que acompanha as formas comercialmente disponíveis dos medicamentos (ver também: a informação prescrita na Edição de 2006 do Physician's Desk Reference), as divulgações dos quais são aqui incorporadas por referência. Azatioprina é correntemente disponível da Salix Pharmaceuticals, Inc., sob o nome comercial AZASAN; mercaptopurina está correntemente disponível da Gate Pharmaceuticals, Inc., sob o nome comercial PURINETOL; prednisona e prednisolona estão correntemente disponíveis da Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolona está correntemente disponível da Pfizer; sirolimus (rapamicina) está correntemente disponível da Wyet-Ayerst sob o nome comercial RAPAMUNE; tacrolimus está correntemente disponível da Fujisawa sob o nome comercial PROGRAF; ciclosporina está correntemente disponível da Novartis sob o nome comercial SANDIMMUNE e da Abbott sob o nome comercial GENGRAF; os inibidores de IMPDH tais como micofenolato mofetila e ácido micofenólico são correntemente disponíveis da Roche sob o nome comercial CELLCEPT e da Novartis sob o nome comercial MYFORTIC; azatioprina está correntemente disponível da Glaxo Smith Kline sob o nome comercial IMURAN; e os anticorpos são correntemente disponíveis da Ortho Biotech sob o nome comercial ORTHOCLONE, da Novartis sob o nome comercial SIMULECT (basiliximab), e da Roche sob o nome comercial ZENAPAX (daclizumab).

[000253] Em uma outra forma de realização, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser administrados em combinação ou adjuntivamente com um inibidor de uma Syk quinase. A Syk quinase é uma tirosina quinase conhecida desempenhar um papel crítico na sinalização do receptor Fcγ, assim como em outras cascatas de sinalização, tais como aquelas envolvendo a sinalização do receptor de célula B (Tumer *et al.*,

(2000), *Immunology Today* 21: 148-154) e integrinas beta (1), beta (2), e beta (3) em neutrófilos (Mocsavi *et al.*, (2002), *Immunity* 16: 547-558). Por exemplo, a Syk quinase desempenha um papel pivotal na sinalização do receptor de IgE de alta afinidade em mastóides que leva à ativação e subsequente liberação de mediadores químicos múltiplos que deflagram ataques alérgicos. Entretanto, diferente das JAK quinases, que ajudam a regular os trajetos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do Tipo IV retardadas ou mediadas por célula, a Syk quinase ajuda a regular os trajetos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do Tipo I mediadas por IgE imediatas. Certos compostos que afetam o trajeto da Syk também podem afetar ou não os trajetos de JAK.

[000254] Os compostos inibidores da Syk adequados são descritos, por exemplo, na Serial Nº 10/355.543 depositada em 31 de janeiro de 2003 (publicação nº 2004/0029902); WO 03/063794; Serial Nº 10/631.029 depositada em 29 de julho de 2003 (publicação nº 2007/0060603); WO 2004/014382; Serial Nº 10/903.263 depositada em 30 de julho de 2004 (publicação nº 2005/0234049); PCT/US2004/24716 depositada em 30 de julho de 2004 (WO005/016893); Serial Nº 10/903.870 depositada em 30 de julho de 2004 (publicação nº 2005/0209224); PCT/US2004/24920 depositada em 30 de julho de 2004; Serial Nº 60/630.808 depositada em 24 de novembro de 2004; Serial Nº 60/645,424 depositada em 19 de janeiro de 2005; e Serial Nº 60/654.620, depositada em 18 de fevereiro de 2005, as divulgações das quais são aqui incorporadas por referência. A 2,4-pirimidinodiamina aqui descrita e Syk compostos inibidores podem ser usados sozinhos ou em combinação com um ou mais tratamentos contra a rejeição de transplante convencionais, como descrito acima.

[000255] Em uma forma de realização específica, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser usados para tratar ou prevenir estas doenças em

pacientes que são inicialmente não responsivos (resistentes) ao ou que se tornam não responsivos ao tratamento com um composto inibidores de Syk ou um dos outros tratamentos correntes para a doença particular. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina também podem ser usados em combinação com compostos inibidores de Syk em pacientes que são resistentes ou não responsivos ao composto de Syk. Os compostos inibidores de Syk adequados com os quais os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser administrados são fornecidos acima.

[000256] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença autoimune mediada pela célula T, que inclui administrar a um paciente que sofre de uma tal doença autoimune uma quantidade um composto de acordo com a fórmula I, em combinação com ou adjuntivamente com um composto que inibe a Syk quinase com um IC₅₀ de pelo menos 10 µM, eficaz para tratar a doença autoimune.

[000257] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar a rejeição de transplante de aloenxerto, aguda ou crônica, em um receptor de transplante, que inclui administrar ao receptor de transplante uma quantidade um composto de acordo com a fórmula I eficaz para tratar ou prevenir a rejeição. em uma outra forma de realização, o composto é administrado a um tecido ou um órgão antes ou concorrente com, transplante do tecido ou órgão no receptor de transplante. Em uma outra forma de realização, o composto é administrado ao tecido ou órgão e ao paciente. Em uma forma de realização específica a rejeição de transplante de aloenxerto é mediada por HVGR ou GVHR. Em uma outra forma de realização, o órgão de haloenxerto transplantado é um rim, um coração, um fígado, ou um pulmão. Em uma outra forma de realização, em que o órgão de haloenxerto transplantado é um rim, um coração, um fígado, ou um pulmão, o composto é administrado em combinação com ou adjuntivamente com um outro

imunossupressor. Em uma forma de realização mais específica, o imunossupressor é ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, um inibidor de IMPDH, micofenolato, micofanolato mofetila, um anticorpo anti-célula T ou OKT3.

[000258] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos são moderadores de citocina da sinalização de IL-4. Como uma consequência, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem diminuir a resposta de reações de hipersensibilidade Tipo I. Assim, em uma forma de realização específica, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser usados para tratar tais reações e, portanto, as doenças associadas com, mediadas por, ou causado por tais reações de hipersensibilidade (por exemplo, alergias), profilaticamente. Por exemplo, um sofredor de alergia pode tomar um ou mais dos compostos seletivos de JAK aqui descritos antes da exposição esperada aos alérgenos para retardar o início ou progressão de, ou eliminar completamente, uma resposta alérgica.

[000259] Quando usado para tratar ou prevenir tais doenças, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem ser administrados isoladamente, como misturas de um ou mais compostos de 2,4-pirimidinodiamina, ou em mistura ou combinação com outros agentes úteis para tratar tais doenças e/ou os sintomas associados com tais doenças. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina também podem ser administrados em mistura ou em combinação com agentes úteis para tratar outros distúrbios ou enfermidades, tais como esteróides, estabilizadores de membrana, inibidores 5-lipoxigenase (5LO), síntese de leucotrieno e inibidores de receptor, os inibidores da comutação de isótipo de IgE ou síntese de IgE, comutação de isótipo de IgG ou síntese de IgG, agonistas β , inibidores de triptase, aspirina, inibidorfes da ciclooxigenase (COX), metotrexato, medicamentos anti-TNF, rituximab, inibidores de PD4, inibidores de p38, inibidores de PDE4, e antiistaminas, para mencionar uns poucos. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina podem

ser administrados por si na forma de pró-drogas ou como composições farmacêuticas, que incluem um composto ativo.

[000260] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma reação de hipersensibilidade Tipo IV, que inclui administrar a um paciente uma quantidade um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrita. Em uma forma de realização, o método é praticado profilaticamente. Em algumas formas de realização, o composto é administrado antes da exposição a um alérgeno.

[000261] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de inibir uma cascata de transdução de sinal em que a JAK3 quinase desempenha um papel, que inclui contatar uma célula que expressa um receptor envolvido em uma tal cascata de sinalização com um composto, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito.

[000262] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença mediada pela JAK quinase, que inclui administrar a um paciente uma quantidade composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada pela JAK quinase, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito.

[000263] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um método de tratar uma doença mediada pela JAK quinase, em que a doença mediada ppor JAK é HVGR ou GVHR, que inclui administrar a um paciente uma quantidade composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada pela JAK quinase, onde o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito.

[000264] Em uma outra forma de realização, distúrbios oculares são tratados usando uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, como aqui descrito. Em um aspecto do método divulgado para tratar distúrbios

oculares, a administração de um ou mais dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgados é eficaz para aumentar o volume de produção de lágrima quando comparado a volume de produção de lágrima não tratado, melhorando deste modo um sintoma da síndrome do olho seco. Em um aspecto, o volume de produção de lágrima é aumentado dentro de cinco dias, tal como em menos do que quatro dias, e em alguns exemplos em menos do que dois dias. Em uma forma de realização, o volume de produção de lágrima é aumentado em pelo menos cerca de 25 % em relação à produção de lágrima inicial dentro de dois dias de tratamento inicial com um composto de 2,4-pirimidinodiamina presentemente divulgado. Em outras formas de realização, a produção de lágrima é aumentada pelo menos cerca de 30 %, tal como pelo menos cerca de 50 % em relação à produção de lágrima inicial dentro de menos do que dois dias. Aumentos na produção de lágrima na administração dos presentes compostos resulta, em alguns casos, no volume de produção de lágrima comparável com a produção de lágrima normal. Tipicamente os compostos divulgados, quando usados para tratar distúrbios oculares topicamente, são administrados pelo menos uma vez ao dia e tipicamente no máximo duas vezes ao dia.

[000265] Como mencionado, uma outra forma de realização fornece um método de tratar uma doença e/ou distúrbio do olho, que inclui administrar a um paciente uma quantidade um composto eficaz para tratar a doença e/ou distúrbio do olho em que o composto está de acordo com a fórmula I, como aqui descrito. Doenças e distúrbios do olho incluem, mas não são limitados à síndrome do olho seco, uveíte, conjuntivite alérgica, glaucoma e rosácea (do olho). A síndrome do olho seco (DES), de outro modo conhecida como ceratoconjuntivite seca (KCS), ceratite seca, síndrome seca, ou xeroftalmia, é uma doença do olho causada pela produção de lágrima diminuída ou evaporação de película lacrimal aumentada habitualmente encontrada em

seres humanos e alguns animais. Uveíte ou iridociclite referem-se à inflamação da camada intermediária do olho (a “úvea”) e em uso comum pode se referir a qualquer processo inflamatório que envolve o interior do olho. A conjuntivite alérgica é a inflamação da conjuntiva (a membrana que cobre a parte branca do olho) devido à alergia. Glaucoma refere-se a um grupo de doenças que afetam o nervo ótico e envolve uma perda das células ganglionárias retinais em um padrão característico, isto é, um tipo de neuropatia ótica. A pressão ocular elevada é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de glaucoma (acima de 22 mmHg ou 2,9 kPa), e processos inflamatórios, por exemplo, uveíte, pode causar esta elevação da pressão intraocular. A rosácea é uma condição inflamatória crônica caracterizada pelo eritema facial, mas a mesma pode afetar os olhos. Como mencionado, os compostos aqui descritos podem ser usados para tratar respostas inflamatórias. Embora não se deseje estar ligado pela teoria, acredita-se que os compostos aqui descritos sejam tratamentos eficazes destes distúrbios oculares devido, pelo menos em parte, à sua atividade inibidora de JAK.

[000266] Em uma forma de realização, para o tratamento de doenças e/ou distúrbios do olho, os compostos aqui descritos, ou as suas formas salinas farmaceuticamente aceitáveis são administradas em combinação ou adjuntivamente com pelo menos um de uma antiistamina, um antibiótico, um antiinflamatório, um antiviral e uma medicação contra o glaucoma. Os exemplos de antibióticos comuns usados no olho são sulfacetamida, eritromicina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina e ofloxacina. Corticosteróides (algumas vezes aludidos como “esteróides”) são similares a uma substância natural produzida pela glândula adrenal e são antiinflamatórios muito eficazes para uma ampla variedade problemas oculares. Os corticosteróides podem ser usados com segurança no olho, e não

carregam a maioria dos riscos associados com os estróides orais como a prednisona. Os corticosteróides usados para tratar o olho incluem, mas não são limitados a, prednisolona, fluorometolona e dexametasona. Os antiinflamatórios não esteroidais para o olho incluem, mas não são limitados a, ibuprofeno, diclofenaco, cetorolac e flurbiprofeno. As antiistaminas comuns incluem livostin, patanol, cromolin, alomida. Existem também antiistaminas não sujeitos à receita médica para o olho, que são menos potentes mas podem ser muito úteis em casos mais brandos, tais como feniramina. As medicações oculares antivirais comuns incluem, mas não são limitados a, triflurtimidina, adenina, arabinosida e idoxuridina. Medicações para o glaucoma todas tentam reduzir a pressão intraocular do olho, a pressão de fluido dentro do olho, para prevenir o dano ao nervo óptico que resulta na perda da visão. Estas medicações podem abaixar a pressão pela diminuição da quantidade fluido produzido no olho, pelo aumento da quantidade fluido que sai através do dreno natural do olho, ou pelo fornecimento de trajetos adicionais para o fluido deixar o olho. Frequentemente mais do que uma medicação contra o glaucoma será usado simultaneamente, visto que estes efeitos podem combinar para abaixar a pressão ainda mais do que possível com apenas um remédio. As medicações contra o glaucoma comum incluem, mas não são limitados a, bloqueadores beta tais como timolol, metipranolol, carteolol, betaxolol e levobunolol; análogos de prostaglandina tais como latanoprost; agonistas colinérgicos tais como pilocarpina e carbachol; agonistas alfa tais como bromonidina e iopidina; inibidores da anidrase carbônica tais como dorzolamida; e agonistas adérgicos tais como epinefrina e dipivefrin.

[000267] Os compostos ativos aqui descritos tipicamente inibem o trajeto da JAK/Stat. A atividade um composto especificado como um inibidor de uma JAK quinase pode ser avaliado *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas

formas de realização, a atividade um composto especificado pode ser testada em um ensaio celular. Os ensaios adequados incluem ensaios que determinam a inibição da atividade fosforilação ou atividade ATPase de uma JAK quinase. Assim, um composto é dito inibir uma atividade uma JAK quinase se o mesmo inibe a fosforilação ou atividade ATPase de uma JAK quinase com uma IC₅₀ de cerca de 20 µM ou menos.

[000268] “Distúrbio proliferativo celular” refere-se a um distúrbio caracterizado pela proliferação anormal de células. Um distúrbio proliferativo não implica nenhuma limitação com respeito à taxa de crescimento de célula, mas meramente indica a perda de controles normais que afetam o crescimento e a divisão celular. Assim, em algumas formas de realização, as células de um distúrbio proliferativo pode ter as mesmas taxas de divisão celular como as células normais mas não respondem aos sinais que limitam tal crescimento. Dentro do âmbito de “distúrbio proliferativo celular” é neoplasma ou tumor, que é um crescimento anormal de tecido. Câncer refere-se ao qualquer um de vários neoplasmas malignos caracterizados pela proliferação de células que têm a capacidade para invadir o tecido circundante e/ou metastatizar para novos sítios de colonização.

[000269] “Neoplasma hematopoiético” refere-se a um distúrbio proliferativo celular que surge de células da linhagem hematopoiética. No geral, a hematopoiese é o processo fisiológico por meio do qual as células não diferenciadas ou células tronco se desenvolvem em várias células encontradas no sangue periférico. Na fase inicial desenvolvimento, as células tronco hematopoiéticas, tipicamente encontradas na medula óssea, passam por uma série de divisões celulares para formar células progenitoras multipotentes que se envolvem em dois trajetos desenvolvimentais principais: a linhagem linfóide e a linhagem mielóide. As células progenitoras envolvidas da linhagem mielóide diferenciam-se em três sub-ramificações principais que

incluem os trajetos desenvolvimentais de eritróide, megacariócito, e granulócito/monócito. Um trajeto adicional leva à formação de células dendríticas, que estão envolvidas na apresentação de antígeno. A linhagem eritróide dá origem às células sanguíneas vermelhas enquanto a linhagem megacariocítica dá origem às plaquetas do sangue. As células envolvidas da linhagem de granulócito/monócito dividem-se em trajetos desenvolvimentais de granulócito ou monócito, o primeiro trajeto levando à formação de neutrófilos, eosinófilos, e basófilos e o último trajeto dando origem aos monócitos e macrófagos do sangue.

[000270] As células progenitoras envolvidas da linhagem linfóide se desenvolvem no trajeto da célula B, trajeto da célula T, ou no trajeto que não de célula T/B. Similar à linhagem mielóide, um trajeto linfóide adicional parece dar origem às células dendríticas envolvidas na apresentação de antígeno. A célula progenitora da célula B desenvolve-se em uma célula B precursora (pré-B), que diferencia em células B responsáveis pela produção de imunoglobulinas. As células progenitoras da linhagem de célula T diferenciam-se em células T precursoras (pré-T) que, com base na influência de certas citocinas, se desenvolvem em células T citotóxicas ou auxiliares/supressoras envolvidas na imunidade mediada por célula. O trajeto que não de célula T/B leva à geração de células matadoras naturais (NK). Neoplasmas de células hematopoiéticas podem envolver as células de qualquer fase de hematopoiese, que inclui células tronco hematopoiéticas, células progenitoras multipotentes, células progenitoras envolvidas oligopotentes, células precursoras, e células diferenciadas maduras. As categorias de neoplasmas hematopoiéticos podem no geral seguir as descrições e critérios de diagnóstico utilizados por aqueles de habilidade na técnica (ver, por exemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)). Os

neoplasmas hematopoiéticos também podem ser caracterizados com base nas características moleculares, tais como marcadores de superfície de célula e perfis de expressão de gene, o fenótipo celular exibido pelas células aberrantes, e/ou aberrações cromossômicas (por exemplo, deleções, translocações, inserções, etc.) características de certos neoplasmas hematopoiéticos, tais como o cromossoma Philadelphia encontrado na leucemia mielogênica crônica. Outras classificações incluem National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49: 2112-2135) e Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

[000271] “Neoplasmo linfóide” refere-se a um distúrbio proliferativo que envolve células da linhagem linfóide hematopoiese. Os neoplasmos linfóides podem surgir de células tronco hematopoiéticas assim como células progenitoras envolvidas com linfóide, células precursoras, e células terminalmente diferenciadas. Estes neoplasmas podem ser subdivididos com base nos atributos fenotípicos das células aberrantes ou do estado diferenciado das quais as células anormais surgem. As subdivisões incluem, entre outros, neoplasmas de célula B, neoplasmas de célula T, neoplasmas de célula NK, e linfoma de Hodgkin.

[000272] “Neoplasma mielóide” refere-se ao distúrbio proliferativo de células da linhagem mielóide hematopoiese. Os neoplasmas podem surgir de células tronco hematopoiéticas, células progenitoras envolvidas mielóides, células precursoras, e células terminalmente diferenciadas. Os neoplasmos mielóides podem ser subdivididos com base nos atributos fenotípicos das células aberrantes ou o estado diferenciado das quais as células anormais surgem. As subdivisões incluem, entre outros, doenças mieloproliferativas, doenças mielodisplásticas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásticas, leucemia mielóide aguda, e leucemia bifenotípica aguda.

[000273] No geral os distúrbios proliferativos celulares tratáveis com os

compostos aqui divulgados dizem respeito a qualquer distúrbio caracterizado pela proliferação de célula aberrante. Estes incluem vários tumores e cânceres, benignos ou malignos, metastáticos ou não metastáticos. As propriedades específicas de cânceres, tais como invasibilidade tecido ou metástase, podem ser alvejadas usando os métodos aqui descritos. Os distúrbios proliferativos celulares incluem uma variedade cânceres, que inclui, entre outros, câncer de mama, câncer ovariano, câncer renal, câncer gastrointestinal, câncer renal, câncer da bexiga, câncer pancreático, carcinoma escamoso pulmonar, e adenocarcinoma. Mais especificamente, relacionados com tecidos particulares, órgãos ou áreas do corpo, Cardíaco: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rhabdomyosarcoma, lipossarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico (célula escamosa, célula pequena não diferenciada, célula grande não diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, lifoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, lifoma), estômago (carcinoma, lifoma, leiomyosarcoma), pâncreas (adenocarcinoma dutal, insulino, glucagonoma, gastrino, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, lifoma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Trato genitourinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], lifoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular),

colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Osso: sarcoma osteogênico (osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, lifoma maligno (sarcoma de célula do retículo), mieloma múltiplo, tumor de célula gigante maligno, cordoma, osteocronfoma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de célula gigante; Sistema nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), medula espinhal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cerviz (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumor), ovários (carcinoma ovariano [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de célula granulosa-tecal, tumores de célula de Sertoli-Leydig, disgerminoma, terátomoa maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botryoid (rabdomyossarcoma embrionário), tubos de falópio (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mielóide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplástica), doença de Hodgkin, lifoma de não Hodgkin [lifoma maligno]; Pele: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, nervo displástico mole, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; e Glândulas supra-renais: neuroblastoma. O termo “célula cancerosa” como aqui fornecido, inclui uma célula afligida por qualquer uma

das condições identificadas acima.

[000274] Em algumas formas de realização, o distúrbio proliferativo celular tratado é um neoplasma hematopoiético, que é o crescimento aberrante de células do sistema hematopoiético. As malignidades hematopoiéticas podem ter a sua origem em células tronco pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes envolvidas, células precursoras, e células envolvidas terminalmente diferenciadas na hematopoiese. Acredita-se que algumas malignidades hematológicas surjam de células tronco hematopoiéticas, que têm a capacidade para auto renovação. Por exemplo, as células capazes desenvolver subtipos específicos de leucemia mielóide aguda (AML) no transplante demonstram os marcadores de superfície celular de células tronco hematopoiéticas, implicando células tronco hematopoiéticas como a fonte de células leucêmicas. As células blásticas que não têm uma característica de marcador de célula de células tronco hematopoiéticas parecem ser incapazes de estabelecer tumores no transplante (Blair *et al.*, 1997, Blood 89: 3104-3112). A origem da célula tronco de certas malignidades hematológicas também encontra suporte na observação de que anormalidades cromossômicas específicas associadas com tipos particulares de leucemia podem ser encontradas em células normais da linhagem hematopoiética assim como células blásticas leucêmicas. Por exemplo, o translocamento recíproco t(9q34;22q11) associado com aproximadamente 95 % das leucemias mielógenas crônicas parece estar presente em células da linhagem mielóide, eritróide e linfóide, sugerindo que a aberração cromossômica se origina em células tronco hematopoiéticas. Um subgrupo de células em certos tipos de CML demonstra o fenótipo marcador de célula de células tronco hematopoiéticas.

[000275] Embora os neoplasmas hematopoiéticos frequentemente se originem de células tronco, as células progenitoras envolvidas ou células mais

terminalmente diferenciadas de uma linhagem desenvolvimental também podem ser a fonte de algumas leucemias. Por exemplo, a expressão forçada da proteína de fusão Bcr/Abl (associada com a leucemia mielógena crônica) em células progenitoras mieloides comuns ou progenitoras de granulócito/macrófago produzem uma condição equivalente a leucêmica. Além disso, algumas aberrações cromossômicas associadas com subtipos de leucemia não são encontradas na população de célula com um fenótipo marcador de células tronco hematopoiéticas, mas são encontradas em uma população de célula que demonstra marcadores de um ou mais estados diferenciados do trajeto hematopoiético (Turhan *et al.*, 1995, Blood 85: 2154-2161). Assim, embora as células progenitoras envolvidas e outras células diferenciadas possam ter apenas um potencial limitado para a divisão celular, as células leucêmicas podem ter adquirido a capacidade para crescer desregulada, em alguns casos imitando as características de auto-renovação de células tronco hematopoiéticas (Passegue *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100: 11842-9).

[000276] Em algumas formas de realização, o neoplasmo hematopoiético tratado é um neoplasma linfóide, onde as células anormais são derivadas de e/ou demonstram o fenótipo característico de células da linhagem linfóide. Os neoplasmos linfóides podem ser subdivididos em neoplasmos de célula B, neoplasmos de célula T e NK, e linfoma de Hodgkin. Os neoplasmas de célula B podem ser subdivididos ainda em neoplasmo de célula B precursora e neoplasmo de célula B madura/periférica. Os neoplasmas de célula B exemplares são leucemia/ linfoma linfoblástica B precursora (leucemia linfoblástica aguda de célula B precursora) enquanto que os neoplasmas de célula B madura/periférica exemplares são leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno de célula B, leucemia prolinfocítica de célula B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de célula B de

zona marginal esplênica, leucemia de célula pilosa, mieloma/plasmacitoma de célula plasmática, linfoma de célula B de zona marginal extranodal do tipo MALT, linfoma de célula B de zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma da célula do manto, linfoma de célula B grande difusa, linfoma de célula B grande mediastinal, linfoma de efusão primária, e linfoma de Burkitt/leucemia de célula de Burkitt. Os compostos presentemente divulgados são particularmente úteis no tratamento de neoplasmas de célula T e célula Nk, que são subdivididos ainda em neoplasma de célula T precursora e neoplasmas de célula T madura (periférica). Um neoplasma de célula T precursora exemplar é linfoma linfoblástico T precursor/leucemia (leucemia linfoblástica aguda de célula T precursora) enquanto os neoplasmas de célula T madura (periférica) exemplares são leucemia prolinfocítica de célula T, leucemia linfocítica granular de célula T, leucemia de célula NK agressiva, linfoma/leucemia de célula T adulta (HTLV-1), linfoma de célula NK/T extranodal, linfoma de célula T tipo nasal, tipo enteropatia, linfoma de célula T gama-delta hepatoesplênica, linfoma de célula T equivalente a paniculite subcutânea, Mucose fungóide/síndrome de Sezary, linfoma de célula grande anaplástica, célula T/nula, tipo cutâneo primário, linfoma de célula T periférico, não de outro modo caracterizado, linfoma de célula T angioimunoblástico, linfoma de célula grande anaplástica, célula T/nula, tipo sistêmico primário. O terceiro membro de neoplasmos linfóides é linfoma de Hodgkin, também aludido como doença de Hodgkin. Os diagnósticos exemplares desta classe que podem ser tratados com os compostos incluem, entre outros, linfoma de Hodgkin predominante de linfócito nodular, e várias formas clássicas de doença de Hodgkin, membros exemplares dos quais são linfoma de Hodgkin de esclerose nodular (graus 1 e 2), linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócito, linfoma de Hodgkin de celularidade mista, e linfoma de Hodgkin de esgotamento de linfócito. Em várias formas de realização, qualquer um dos neoplasmos linfóides que são

associados com a atividade JAK aberrante podem ser tratados com os compostos inibidores de JAK.

[000277] Em algumas formas de realização, o neoplasmo hematopoiético tratado é um neoplasmo mielóide. Este grupo inclui uma classe grande distúrbios proliferativos celulares envolvendo ou demonstrando o fenótipo característico das células da linhagem mielóide. Os neoplasmas mielóides podem ser subdivididos em doenças mieloproliferativas, doenças mielodisplásticas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásticas, e leucemias mielóides agudas. As doenças mieloproliferativas exemplares são leucemia mielógena crônica (por exemplo, cromossoma Philadelphia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica/síndrome hipereosinofílica, mielofibrose idiopática crônica, policitemia vera, e trombocitemia essencial. As doenças mielodisplásticas/mieloproliferativas exemplares são leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielógena crônica atípica, e leucemia mielomonocítica juvenil. As síndromes mielodisplásticas exemplares são anemia refratária, com sideroblastos anelados e sideroblastos sem anelado, citopenia refratária (síndrome mielodisplástica) com displasia de multilinhagem, anemia refratária (síndromes mielodisplásticas) com vlásticos em excesso, síndrome 5q, e síndromes mielodisplásticas. Em várias formas de realização, qualquer um dos neoplasmos mielóides que estão associados com a atividade JAK aberrante podem ser tratados com os compostos inibidores de JAK.

[000278] Em algumas formas de realização, os compostos inibidores de JAK podem ser usados para tratar leucemias mielóides agudas (AML), que representam uma classe grande neoplasmos mielóides tendo a sua própria subdivisão de distúrbios. Estas subdivisões incluem, entre outros, AMLs com translocações citogenéticas recorrentes, AML com displasia de multilinhagem, e outros AML não de outro modo categorizados. AMLs

exemplares com translocações citogenéticas recorrentes incluem, entre outros, AML com t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML com t(15;17)(q22;q11-12) e variantes, PML/RAR-alfa), AML com eosinófilos de medula óssea anormal (inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), e AML com anormalidades 11q23 (MLL). AML exemplares com displasia de multilinhagem são aquelas que são associadas com ou sem síndrome mielodisplásicas anterior. Outras leucemias mielóides agudas não classificadas dentro de qualquer grupo definível incluem, AML minimamente diferenciada, AML sem maturação, AML com maturação, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritróide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basofílica aguda e panmielose aguda com mielofibrose.

[000279] Um meio de ensaiar quanto a tal inibição é a detecção do efeito dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina na supra-regulagem de produtos de gene a jusante. No ensaio de Ramos/IL4, células B são estimuladas com a citocina Interleucina-4 (IL-4) levando á ativação do trajeto de JAK/Stat através da fosforilação das quinases da família JAK, JAK1 e JAK3, que por sua vez fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-6. Um dos genes supra-regulados por Stat-6 ativado é o receptor de IgE de afinidade baixa, CD23. Para estudar o efeito de inibidores (por exemplo, os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos aqui descritos) nas JAK1 e JAK3 quinases, células Ramos B humanas são estimuladas com IL-4 humana. 20 a 24 horas após a estimulação, as células são tingidas quanto a supra-regulagem de CD23 e analisadas usando FACS. Uma redução da quantidade CD23 presente comparada com as condições de controle indicam que o composto de teste inibe ativamente o trajeto da JAK quinase. Um ensaio exemplar deste tipo é descrito em maiores detalhes no Exemplo 2.

[000280] A atividade dos compostos aqui descritos pode ser ainda

caracterizada ensaiando-se o efeito dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos nas respostas proliferativas de células T humanas primárias. Neste ensaio, as células T humanas primárias derivadas de sangue periférico e pré-ativados através da estimulação do receptor de célula T e CD28, proliferam em cultura em resposta à citocina Interleucina-2 (IL-2). Esta resposta proliferativa é dependente da ativação de JAK1 e JAK3 tirosina quinases, que fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-5. As células T humanas primárias são incubadas com os compostos de 2,4-pirimidinodiamina na presença de IL-2 por 72 horas, e no ponto final do ensaio as concentrações de ATP intracelulares são medidas para avaliar a viabilidade célula. Uma redução na proliferação de célula comparada com as condições de controle é indicativa de inibição do trajeto da JAK quinase.

[000281] A atividade dos compostos aqui descritos pode ser adicionalmente caracterizados ensaiando-se o efeito dos compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos nas células epiteliais pulmonares A549 e células U937. células epiteliais pulmonares A549 e células U937 supra-regulam a expressão de superfície ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, os efeitos do composto de teste sobre trajetos de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. A estimulação com IL-1 β através das atividades de receptor de IL-1 β ativa o trajeto de TRAF6 / NF κ B resultando na supra-regulagem de ICAM-1. IFN γ induz a supra-regulagem de ICAM-1 através da ativação do trajeto da JAK1/JAK2. A supra-regulagem de ICAM-1 pode ser quantificada pela citometria de fluxo através de uma curva de dose de composto e valores de EC₅₀ são calculados.

[000282] Os compostos ativos como aqui descritos no geral inibem o trajeto da JAK quinase com um IC₅₀ na faixa de cerca de 1 mM ou menos, como medido nos ensaios aqui descritos. Naturalmente, uma pessoa habilitada

comum na técnica avaliariam que os compostos que exibem IC₅₀s mais baixos, (na ordem, por exemplo, de 100 µM, 75 µM, 50 µM, 40 µM, 30 µM, 20 µM, 15 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo) podem ser particularmente úteis nas aplicações terapêuticas. Em casos onde a atividade específica para um tipo de célula particular é desejada, o composto pode ser ensaiado quanto a atividade com o tipo de célula desejado e contra-triado quanto a uma falta de atividade contra outros tipos de célula. O grau desejado de “inatividade” em tais contra triagens, ou a razão desejada de atividade vs. inatividade, pode variar quanto a situações diferentes e pode ser selecionado pelo usuário.

[000283] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos também tipicamente inibem a expressão estimulada pelo IL-4 de CD23 em células B com um IC₅₀ na faixa de cerca de 20 µM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo. Um ensaio adequado que pode ser usado é o ensaio descrito no Exemplo 2, “Ensaio para Linhagem de Célula Ramos B Estimulada com IL-4.” Em certas formas de realização, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos têm um IC₅₀ de menos do que ou igual a 5 µM, maior do que 5 µM mas menor do que 20 µM, maior do que 20 µM, ou maior do que 20 µM mas menor do que 50 µM no ensaio descrito no Exemplo 2.

[000284] Adicionalmente, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos tipicamente inibem uma atividade células T primárias humanas com um IC₅₀ na faixa de cerca de 20 µM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixo. A IC₅₀ contra as células T primárias humanas pode ser determinada em um ensaio *in vitro* padrão com células T primárias humanas isoladas. Um ensaio adequado que pode ser usado é o ensaio descrito acima, “Ensaio de Proliferação de Célula T Humana Primária Estimulada com IL-2.” Em algumas formas de

realização, os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos têm uma IC₅₀ de menos do que ou igual a 5 µM, maior do que 5 µM mas menor do que 20 µM, maior do que 20 µM, ou maior do que 20 µM mas menor do que 50 µM no ensaio descrito acima.

[000285] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos também tipicamente inibem a expressão de ICAM1 (CD54) induzida pela exposição ao IFN γ em células U937 ou A549 com uma IC₅₀ na faixa de cerca de 20 µM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda mais baixa. A IC₅₀ contra a expressão de ICAM (CD54) em células estimuladas com IFN γ pode ser determinada em um ensaio celular funcional com uma linhagem de célula A549 ou U937 isolada. Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina ativos tipicamente têm uma IC₅₀ de menos do que ou igual a 20 µM, maior do que 20 µM, ou maior do que 20 µM mas menor do que 50 µM no ensaio.

Utilidade dos compostos como ferramentas de pesquisa

[000286] Uma pessoa de habilidade na técnica entenderia que certos complexos de proteína-ligando cristalizados, em particular complexos de JAK-ligando, e as suas coordenadas de estrutura de raio X correspondentes podem ser usados para revelar novas informações estruturais úteis para o entendimento da atividade biológica das quinases como aqui descritas. Também, as características estruturais chave das proteínas anteriormente mencionadas, particularmente, a forma do sítio de ligação de ligando, são úteis nos métodos para o planejamento ou identificação de moduladores seletivos de quinases e na resolução das estruturas de outras proteínas com características similares. Tais complexos de proteína-ligando, tendo compostos aqui descritos como seus componentes de ligando, são um aspecto da invenção.

[000287] Também, uma pessoa de habilidade na técnica avaliaria que

tais cristais de qualidade raio X adequados podem ser usados como parte de um método de identificar um agente candidato capaz de ligar e modular a atividade quinases. Tais métodos podem ser caracterizados pelos seguintes aspectos: a) introduzir em um programa de computador adequado, informação que defina um domínio de ligação de ligando de uma quinase em uma conformação (por exemplo como definido pelas coordenadas estruturais de raio X obtidas a partir de cristais de qualidade raio X adequados como descrito acima) onde o programa de computador cria um modelo das estruturas tridimensionais do domínio de ligação de ligando, b) introduzir um modelo da estrutura tridimensional de um agente candidato no programa de computador, c) sobrepor o modelo do agente candidato sobre o modelo do domínio de ligação de ligando, e d) avaliar se o modelo de agente candidato se ajusta espacialmente no domínio de ligação de ligando. Os aspectos a-d não são necessariamente realizados na ordem anteriormente mencionada. Tais métodos podem acarretar ainda: a realização do planejamento de medicamento racional com o modelo da estrutura tri-dimensional, e selecionar um agente candidato potencial em conjunção com a modelagem computadorizada.

[000288] Adicionalmente, uma pessoa habilitada na técnica avaliaria que tais métodos podem acarretar ainda: a utilização de um agente candidato, assim determinado para ajustar espacialmente dentro do domínio de ligação de ligando, em um ensaio de atividade biológica para a modulação da quinase, e determinar se o dito agente candidato modula a atividade quinase no ensaio. Tais métodos também podem incluir administrar o agente candidato, determinado para modular a atividade quinase, a um mamífero que sofre de uma condição tratável pela modulação da quinase, tal como aquela descrita acima.

[000289] Também, uma pessoa habilitada na técnica avaliaria que os

compostos aqui descritos podem ser usados em um método de avaliar a capacidade um agente de teste para se associar com uma molécula ou complexo molecular que inclui um domínio de ligação de ligando de uma quinase. Um tal método pode ser caracterizado pelos seguintes aspectos: a) criar um modelo de computador de uma bolsa de ligação de quinase usando coordenadas estruturais obtidas de cristais na qualidade raio X adequados da quinase, b) utilizar algoritmos computacionais para realizar uma operação de ajuste entre o agente de teste e o modelo de computador da bolsa de ligação, e c) analisar os resultados da operação de ajuste para quantificar a associação entre o agente de teste e o modelo de computador da bolsa de ligação.

Utilidade dos compostos como agentes de triagem

[000290] Para utilizar os compostos aqui descritos em um método de triagem para agentes candidatos que se ligam, por exemplo a uma proteína JAK, a proteína é ligada a um suporte, e um composto aqui descrito é adicionado ao ensaio. Alternativamente, o composto aqui descrito é ligado ao suporte, por exemplo por intermédio de um ligador que não afeta proibitivamente a atividade biológica, e a proteína é adicionada. As classes de agentes candidatos entre os quais os novos agentes de ligação podem ser procurados incluem anticorpos específicos, agentes de ligação não naturais identificados nas triagens de bibliotecas químicas, análogos de peptídeo, etc. De interesse particular são os ensaios de triagem para agentes candidatos que têm uma toxicidade baixa para células humanas. Uma ampla variedade ensaios pode ser usada para este propósito, que inclui ensaios de ligação de proteína-proteína *in vitro* rotulados, ensaios de mudança de mobilidade eletroforética, imunoenaios para a ligação de proteína, ensaios funcionais (ensaio de fosforilação, etc.) e outros.

[000291] A determinação da ligação do agente candidato, por exemplo, a uma proteína JAK pode ser feita em várias maneiras. Em um exemplo, o

agente candidato (o composto aqui descrito) é rotulado, por exemplo, com uma porção fluorescente ou radioativa e a ligação diretamente determinada. Por exemplo, isto pode ser feito ligando-se toda ou uma porção da proteína JAK a um suporte sólido, adicionando um agente rotulado (por exemplo um composto aqui descrito em que pelo menos um átomo foi substituído por um isótopo detectável), retirando o reagente em excesso por lavagem, e determinando se a quantidade do rótulo é aquela presente no suporte sólido. Várias etapas de bloqueio e lavagem podem ser utilizadas como é conhecido na técnica. “Rotulado” significa que o composto é direta ou indiretamente rotulado com algo que forneça um sinal detectável, por exemplo, radioisótopo, rótulo fluorescente, enzima, anticorpos, partículas tais como partículas magnéticas, rótulos quimioluminescentes, ou moléculas de ligação específicas, etc. as moléculas de ligação específicas incluem pares, tais como biotina e estreptavidina, digoxina e antidigoxina etc. Para os membros de ligação específica, o membro complementar normalmente seria rotulado com uma molécula que fornece a detecção, de acordo com procedimentos conhecidos, como esboçado acima. O rótulo pode direta ou indiretamente fornecer um sinal detectável.

[000292] Em algumas formas de realização, apenas um dos componentes é rotulado. Por exemplo, uma proteína JAK pode ser rotulada nas posições de tirosina usando ^{125}I , ou com fluoróforos. Alternativamente, mais do que um componente pode ser rotulado com rótulos diferentes; usando ^{125}I para as proteínas, por exemplo, e um fluoróforo para os agentes candidatos.

[000293] Os compostos aqui descritos também podem ser usados como competidores para a triagem quanto a candidatos a medicamento adicionais. “Agente bioativo candidato” ou “candidato a medicamento” ou equivalentes gramaticais como aqui usados descrevem qualquer molécula, por exemplo,

proteína, oligopeptídeo, molécula orgânica pequena, polissacarídeo, polinucleotídeo, etc., a serem testados quanto a bioatividade. Eles podem ser capazes de direta ou indiretamente alterar o fenótipo de proliferação celular ou a expressão de uma sequência de proliferação celular, que inclui tanto sequências de ácido nucléico quanto sequências de proteína. Em outros casos, a alteração da ligação e/ou atividade da proteína de proliferação celular são triadas. No caso onde a ligação ou atividade da proteína são triadas, algumas formas de realização excluem moléculas já conhecidas por ligar àquela proteína particular. As formas de realização exemplares de ensaios aqui descritos incluem agentes candidatos, que não se ligam à proteína alvo no seu estado nativo endógeno, chamado aqui como agentes “exógenos”. Em um exemplo, agentes exógenos excluem ainda anticorpos para as proteínas JAK.

[000294] Agente candidatos podem abranger numerosas classes químicas, embora tipicamente elas sejam moléculas orgânicas tendo um peso molecular de mais do que cerca de 100 daltons e menos do que cerca de 2.500 daltons. Agentes candidatos incluem grupos funcionais necessários para a interação estrutural com proteínas, particularmente ligação de hidrogênio e ligação lipofílica, e tipicamente incluem pelo menos um grupo amina, carbonila, hidroxila, éter, ou carboxila, por exemplo pelo menos dois dos grupos químicos funcionais. Os agentes candidatos frequentemente incluem carbono cíclico ou estruturas de heterociclila e/ou estruturas aromáticas ou poliaromáticas substituídas com um ou mais dos grupos funcionais acima. Agentes candidatos são também encontrados entre as biomoléculas que incluem peptídeos, sacarídeos, ácidos graxos, esteróides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estruturais, ou combinações destes.

[000295] Agentes candidatos são obtidos a partir de uma ampla variedade fontes que incluem bibliotecas de compostos sintéticos ou naturais. Por exemplo, numerosos meios são disponíveis para a síntese aleatória e

direcionada de uma ampla variedade compostos orgânicos e biomoléculas, que incluem a expressão de oligonucleotídeos randomizados. Alternativamente, as bibliotecas de compostos naturais na forma de extratos bacterianos, fúngicos, vegetais e animais são disponíveis ou facilmente produzidos. Adicionalmente, bibliotecas de compostos naturais ou sinteticamente produzidos são facilmente modificadas através dos meios químicos, físicos e bioquímicos convencionais. Os agentes farmacológicos conhecidos podem ser submetidos às modificações químicas direcionadas ou aleatórias, tais como acilação, alquilação, esterificação, amidificação para produzir análogos estruturais.

[000296] Em um exemplo, a ligação do agente candidato é determinada através do uso de ensaios de ligação competitiva. Neste exemplo, o competidor é uma porção de ligação conhecida por ligar a uma proteína JAK, tal como um anticorpo, peptídeo, parceiro de ligação, ligando, etc. Sob certas circunstâncias, pode haver a ligação competitiva como entre o agente candidato e a porção de ligação, com a porção de ligação deslocando o agente candidato.

[000297] Em algumas formas de realização, o agente candidato é rotulado. O agente candidato, ou o competidor, ou ambos, são adicionados primeiro por exemplo a uma proteína JAK por um tempo suficiente para permitir a ligação, se presente. Incubações podem ser realizadas em qualquer temperatura que facilite a atividade ideal, tipicamente entre 4°C e 40°C. Os períodos de incubação são selecionados quanto a atividade ideal, mas também podem ser otimizados para facilitar a triagem de alto desempenho rápida. O reagente em excesso é no geral removido ou retirado por lavagem. O segundo componente é depois adicionado, e a presença ou ausência do componente rotulado é seguida, para indicar a ligação.

[000298] Em um exemplo, o competidor é adicionado primeiro, seguido

pelo agente candidato. O deslocamento do competidor é uma indicação de que o agente candidato está ligado a uma proteína JAK e assim é capaz de ligar a, e potencialmente modular, a atividade da proteína de JAK. Nesta forma de realização, o componente pode ser rotulado. Assim, por exemplo, se o competidor é rotulado, a presença de rótulo na solução de lavagem indica o deslocamento pelo agente. Alternativamente, se o agente candidato é rotulado, a presença do rótulo no suporte indica deslocamento.

[000299] Em uma forma de realização alternativa, o agente candidato é adicionado primeiro, com incubação e lavagem, seguido pelo competidor. A ausência de ligação pelo competidor pode indicar que o agente candidato está ligado a uma proteína JAK com uma afinidade mais alta. Assim, se o agente candidato é rotulado, a presença do rótulo no suporte, ligado com uma falta de ligação de competidor, pode indicar que o agente candidato é capaz de ligar-se à proteína JAK.

[000300] Pode ser de valor identificar o sítio de ligação de uma proteína JAK. Isto pode ser feito em uma variedade de modos. Em uma forma de realização, uma vez que a proteína JAK foi identificada como ligando ao agente candidato, a proteína JAK é fragmentada ou modificada e os ensaios repetidos para identificar os componentes necessários para a ligação.

[000301] A modulação é testada pela triagem quanto aos agentes candidatos capazes de modular a atividade de uma proteína JAK que inclui as etapas de combinar um agente candidato com a proteína JAK, como acima, e determinando uma alteração na atividade biológica da proteína JAK. Assim, nesta forma de realização, o agente candidato deve tanto ligar (embora isto possa não ser necessário), quanto alterar a sua atividade biológica ou bioquímica como aqui definido. Os métodos incluem tanto métodos de triagem *in vitro* quanto a triagem *in vivo* de células quanto a alterações na viabilidade, morfologia, e outros da célula.

[000302] Alternativamente, a triagem diferencial pode ser usada para identificar candidatos a medicamento que se ligam a uma proteína JAK nativa, mas não pode ligar a uma proteína JAK modificada.

[000303] Uma variedade de outros reagentes pode ser incluída nos ensaios de triagem. Estes reagentes incluem como sais, proteínas neutras, por exemplo, albumina, detergentes, etc que podem ser usados para facilitar a ligação de proteína-proteína ideal e/ou reduzir interações não específicas ou de fundo. Também reagentes que de outro modo melhoram a eficiência do ensaio, tais como inibidores de protease, inibidores de nuclease, agentes antimicrobianos, etc., podem ser usados. A mistura de componentes pode ser adicionada em qualquer ordem que forneça a ligação necessária.

Métodos de Administração

[000304] O(s) composto(s) ou pró-droga(s) de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos, ou composições destes, no geral serão usados em uma quantidade eficaz para se obter o resultado pretendido, por exemplo, em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a condição particular que é tratada. O(s) composto(s) pode(m) ser administrado(s) terapeuticamente para se obter benefício terapêutico ou profilaticamente para se obter benefício profilático. Por benefício terapêutico é intencionado a erradicação ou melhora do distúrbio subjacente que é tratado e/ou erradicação ou melhora de um ou mais dos sintomas associados com o distúrbio subjacente tal que o paciente reporte uma melhora na sensação ou condição, não obstante que o paciente possa ser ainda afligido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um composto a um paciente que sofre de uma alergia fornece benefício terapêutico não apenas quando a resposta alérgica subjacente é erradicada ou melhorada, mas também quando o paciente relata uma diminuição na severidade ou duração dos sintomas associados com a alergia a seguir da exposição ao alérgeno. Como um outro exemplo, benefício terapêutico no

contexto da asma inclui uma melhora na respiração a seguir do início de um ataque asmático ou uma redução na frequência ou severidade episódios asmáticos. Como um outro exemplo específico, o benefício terapêutico no contexto da rejeição de transplante inclui a capacidade para aliviar um episódio de rejeição aguda, tal como, por exemplo, HVGR ou GVHR, ou a capacidade para prolongar o período de tempo entre o início dos episódios de rejeição aguda e/ou início da rejeição crônica. O benefício terapêutico também inclui deter ou diminuir a progressão da doença, independente de se a melhora é realizada.

[000305] A quantidade de composto administrado dependerá de uma variedade fatores, que inclui, por exemplo, a condição particular que é tratada, o modo de administração, a severidade da condição que é tratada, a idade e peso do paciente, a biodisponibilidade do composto ativo particular. A determinação de uma dosagem eficaz está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

[000306] Como conhecido por aqueles de habilidade na técnica, a dosagem preferida de compostos de 2,4-pirimidinodiamina também dependerá da idade, peso, saúde geral, e severidade da condição do indivíduo que é tratado. A dosagem também pode necessitar ser adaptada para o sexo do indivíduo e/ou a capacidade pulmonar do indivíduo, onde administrado pela inalação. A dosagem também pode ser adaptada para indivíduos que sofrem de mais do que uma condição ou aqueles indivíduos que têm condições adicionais que afetam a capacidade pulmonar e a capacidade para respirar normalmente, por exemplo, enfisema, bronquite, pneumonia, e infecções respiratórias. A dosagem, e frequência de administração dos compostos ou pró-drogas destes, também dependerão de se os compostos são formulados para o tratamento de episódios agudos de uma condição ou para o tratamento profilático de um distúrbio. Por exemplo, episódios agudos de condições

alérgicas, que incluem asma relacionada com a alergia, rejeição de transplante, etc. Um técnico habilitado será capaz determinar a dose ideal para um indivíduo particular.

[000307] Para a administração profilática, o composto pode ser administrado a um paciente em risco desenvolver uma das condições anteriormente descritas. Por exemplo, se é desconhecido se um paciente é alérgico a um medicamento particular, o composto pode ser administrado antes da administração do medicamento para evitar ou melhorar uma resposta alérgica ao medicamento. Alternativamente, a administração profilática pode ser aplicada para evitar o início de sintomas em um paciente diagnosticado com o distúrbio subjacente. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um sofredor de alergia antes da exposição esperada ao alérgeno. Os compostos também podem ser administrados profilaticamente aos indivíduos saudáveis que são repetidamente expostos aos agentes conhecidos a uma das enfermidades descritas acima para prevenir o início do distúrbio. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um indivíduo saudável que é repetidamente exposto a um alérgeno conhecido por induzir alergias, tal como látex, em um esforço para impedir o indivíduo desenvolver uma alergia. Alternativamente, um composto pode ser administrado a um paciente que sofre de asma antes de participar em atividades que deflagram ataques de asma para diminuir a severidade, ou evitar completamente, um episódio asmático.

[000308] No contexto da rejeição de transplante, o composto pode ser administrado enquanto o paciente não está tendo uma reação de rejeição aguda para evitar o início de rejeição e/ou antes do aparecimento de indicações clínicas da rejeição crônica. O composto pode ser administrado sistemicamente ao paciente assim como administrado ao tecido ou órgão antes de transplantar o tecido ou órgão no paciente.

[000309] A quantidade de composto administrado dependerá de uma variedade de fatores, que inclui, por exemplo, a indicação particular que é tratada, o modo de administração, se o benefício desejado é profilático ou terapêutico, a severidade da indicação que é tratada e a idade e o peso do paciente, e a biodisponibilidade do composto ativo particular. A determinação de uma dosagem eficaz está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

[000310] As dosagens eficazes podem ser estimadas inicialmente a partir de ensaios *in vitro*. Por exemplo, uma dosagem inicial para o uso em animais pode ser formulada para alcançar uma concentração sanguínea ou sérica circulante de composto ativo, isto é, na ou acima de uma IC₅₀ do composto particular como medido em um ensaio *in vitro*. Calculando dosagens para se obter tais concentrações sanguíneas ou séricas circulantes levando-se em conta a biodisponibilidade do composto particular está bem dentro das capacidades dos técnicos habilitados. Para orientação, o leitor é encaminhado a Fingl & Woodbury, "General Principles," Em: Goodman e Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edição, Pergamagon Press, e as referências aí citadas.

[000311] As dosagens iniciais também podem ser estimadas a partir de dados *in vivo*, tais como modelos de animal. Os modelos de animal úteis para testar a eficácia de compostos para tratar ou prevenir as várias doenças descritas acima são bem conhecidos na técnica. Modelos de animal adequados de hipersensibilidade ou reações alérgicas são descritos em Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl): 6-9, debate 34-38 e Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033. Os modelos de animal adequados de rinite alérgica são descritos em Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3): 238-244 e Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1): 1 - 7. Os modelos de

animal adequados de conjuntivite alérgica são descritos em Carreras *et al.*, (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8): 509-514; Saiga *et al.*, (1992), Ophthalmic Res. 24(1): 45-50; e Kunert *et al.*, (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11): 2483-2489. Os modelos de animal adequados de mastocitose sistêmica são descritos em O'Keefe *et al.*, (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2): 75-80 e Bean-Knudsen *et al.*, (1989), Vet. Pathol. 26(1): 90-92. Os modelos de animal adequados de síndrome de hiper IgE são descritos em Claman *et al.*, (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1): 46-53. Os modelos de animal adequados de linfoma de célula B são descritos em Hough *et al.*, (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 13853-13858 e Hakim *et al.*, (1996), J. Immunol. 157(12): 5503-5511. Os modelos de animal adequados de distúrbios atópicos tais como dermatite atópica, eczema atópica, e asma atópica são descritos em Chan *et al.*, (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4): 977-983 e Suto *et al.*, (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (Supl 1): 70 - 75. Os modelos de animal adequados de rejeição de transplante, tais como modelos de HVGR, são descritos em O'Shea *et al.*, (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3: 555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10: 1767-1784; e Chengelian *et al.*, (2003), Science 302: 875-878. Ordinariamente os técnicos habilitados podem rotineiramente adaptar tal informação para determinar dosagens adequadas para a administração humana.

[000312] As quantidades de dosagem tipicamente estarão na faixa de cerca de 0,0001 ou 0,001 ou 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia, mas pode ser mais alta ou mais baixa, dependendo, entre outros fatores, da atividade do composto, da sua biodisponibilidade, do modo de administração, e vários fatores debatidos acima. A quantidade dosagem e intervalo podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos do(s) composto(s) que é/são suficiente(s) para manter o efeito terapêutico ou profilático. Por

exemplo, os compostos podem ser administrados uma vez por semana, várias vezes por semana (por exemplo, a cada segundo dia), uma vez ao dia, ou múltiplas vezes ao dia, dependendo, entre outras coisas, do modo de administração, da indicação específica que é tratada, e do julgamento do médico prescrevente. Em casos de administração local ou captação seletiva, tal como administração tópica local, a concentração local eficaz de composto(s) ativo(s) pode não estar relacionada com a concentração plasmática. Uma pessoa de habilidade comum na técnica seria capaz de otimizar dosagens locais eficazes sem experimentação indevida.

[000313] Preferivelmente, o(s) composto(s) fornecerá(ão) benefício terapêutico ou profilático sem causar toxicidade substancial. A toxicidade do(s) composto(s) pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão. A razão de dose entre efeito tóxico e terapêutico (ou profilático) é o índice terapêutico. Composto(s) que exibe(m) altos índices terapêuticos são preferidos.

[000314] A divulgação precedente que diz respeito às exigências de dosagem para os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos é pertinente às dosagens requeridas para pró-drogas, com a constatação, evidente para os técnicos habilitados, que a quantidade pró-droga(s) administrada também dependerá de uma variedade de fatores, que inclui, por exemplo, a biodisponibilidade da pró-droga(s) particular(es) e a taxa de conversão e eficiência em composto medicamentoso ativo sob a por intermédio de eleição de administração. A determinação de uma dosagem eficaz de pró-droga(s) para um uso particular e modo de administração está bem dentro das capacidades daqueles habilitados na técnica.

[000315] As dosagens eficazes podem ser estimadas inicialmente a partir de ensaios da atividade *in vitro* e metabolismo. Por exemplo, uma dosagem inicial de pró-droga para o uso em animais pode ser formulada para

se obter uma concentração sanguínea ou sérica circulante do composto ativo metabólito isto é na ou acima de uma IC_{50} do composto particular como medido em um ensaio *in vitro*, tal como os ensaios *in vitro* CHMC ou BMMC e outros *in vitro* descritos no pedido U.S. Serial Nº 10/355,543 depositado em 31 de janeiro de 2003 (US2004/0029902A1), pedido internacional Serial Nº PCT/US03/03022 depositado em 31 de janeiro de 2003 (WO 03/063794), pedido U.S. Serial Nº 10/631.029 depositado em 29 de julho de 2003, pedido internacional Serial Nº PCT/US03/24087 (WO2004/014382), pedido U.S. Serial Nº 10/903.263 depositado em 30 de julho de 2004, e pedido internacional Serial Nº PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Calcular as dosagens para se obter tais concentrações sanguíneas ou séricas circulantes, levando-se em conta a biodisponibilidade da pró-droga particular por intermédio da por intermédio desejada de administração, está bem dentro das capacidades de uma pessoa de habilidade comum na técnica. Para orientação, o leitor é encaminhado a Fingl & Woodbury, "General Principles," Em: Goodman e Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edição, Pagamonon Press, e as referências citadas neste.

[000316] Também são fornecidos kits para a administração da 2,4-pirimidinodiamina, pró-droga deste, ou formulações farmacêuticas que incluem o composto que pode incluir uma quantidade dosagem de pelo menos uma 2,4-pirimidinodiamina ou uma composição que inclui pelo menos uma 2,4-pirimidinodiamina, como aqui divulgada. Os kits podem incluir ainda embalagem e/ou instruções adequadas para o uso do composto. Os kits também podem incluir um meio para a liberação da pelo menos uma 2,4-pirimidinodiamina ou composições que incluem pelo menos uma 2,4-pirimidinodiamina, tal como um inalador, dispensador de pulverização (por exemplo, pulverização nasal), seringa para injeção, ou embalagem pressurizada para cápsulas, tabletes, supositórios, ou outro dispositivo como

aqui descrito. Um kit pode também fornecer o composto e reagentes para preparar uma composição para a administração. A composição pode estar em uma forma seca ou liofilizada ou em uma solução, particularmente uma solução estéril. Quando a composição está em uma forma seca, o reagente pode incluir um diluente farmacologicamente aceitável para preparar uma formulação líquida. O kit pode conter um dispositivo para a administração ou para dispensar as composições, que incluem, mas não limitadas a, seringa, pipeta, emplastro transdérmico, ou inalante.

[000317] Os kits podem incluir outros compostos terapêuticos para o uso em conjunção com os compostos aqui descritos. Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos são imunossuppressores ou compostos anti-alérgicos. Estes compostos podem ser fornecidos em uma forma separada ou misturada com os compostos da presente invenção.

[000318] Os kits incluirão instruções apropriadas para a preparação e administração da composição, os efeitos colaterais das composições, e qualquer outra informação relevante. As instruções podem estar em qualquer formato adequado, que inclui, mas não limitada, matéria impressa, videotape, disco legível por computador ou disco óptico.

[000319] Uma forma de realização é um kit que inclui um composto da fórmula I, ou uma pró-droga deste, embalagem, e instruções para o uso.

[000320] Em uma outra forma de realização, esta invenção fornece um kit que inclui a formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I ou uma pró-droga deste e pelo menos um excipiente, diluente, conservante, estabilizador, ou mistura destes farmacologicamente aceitáveis, embalagem, e instruções para o uso.

[000321] Uma outra forma de realização é um kit para tratar um indivíduo que sofre de ou é susceptível às condições aqui descritas são fornecidos, que inclui um recipiente que inclui uma quantidade dosagem de

uma 2,4-pirimidinodiamina ou composição, como aqui divulgada, e instruções para o uso. O recipiente pode ser qualquer um daqueles conhecidos na técnica e apropriados para a armazenagem e liberação de formulações orais, intravenosas, tópicas, retais, uretrais, ou inaladas.

[000322] Os kits também podem ser fornecidos contendo dosagens suficientes da 2,4-pirimidinodiamina ou composição para fornecer tratamento eficaz para um indivíduo por um período prolongado, tal como uma semana, 2 semanas, 3, semanas, 4 semanas, 6 semanas, ou 8 semanas ou mais.

[000323] Será avaliado por uma pessoa de habilidade na técnica que as formas de realização resumidas acima podem ser usadas juntas em qualquer combinação adequada para gerar formas de realização adicionais não expressamente declaradas acima, e que tais formas de realização são consideradas ser parte da presente invenção.

Métodos de Fabricação

[000324] Os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos podem ser sintetizados por intermédio de uma variedade vias sintéticas diferentes usando materiais de partida comercialmente disponíveis e/ou materiais de partida preparadas pelos métodos sintéticos convencionais. Os métodos exemplares adequados que podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas aqui descritas são encontrados na Patente U.S. Nº 5.958.935, a divulgação da qual é aqui incorporada por referência. Os exemplos específicos que descrevem a síntese de numerosos compostos de 2,4-pirimidinodiamina e pró-drogas, assim como intermediários consequentemente, são descritos no pedido U.S. Serial Nº 10/355,543, depositado em 31 de janeiro de 2003 (US2004/0029902A1), os conteúdos do qual são aqui incorporados por referência. Os métodos exemplares adequados que podem ser rotineiramente usados e/ou adaptados para sintetizar compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos ativos

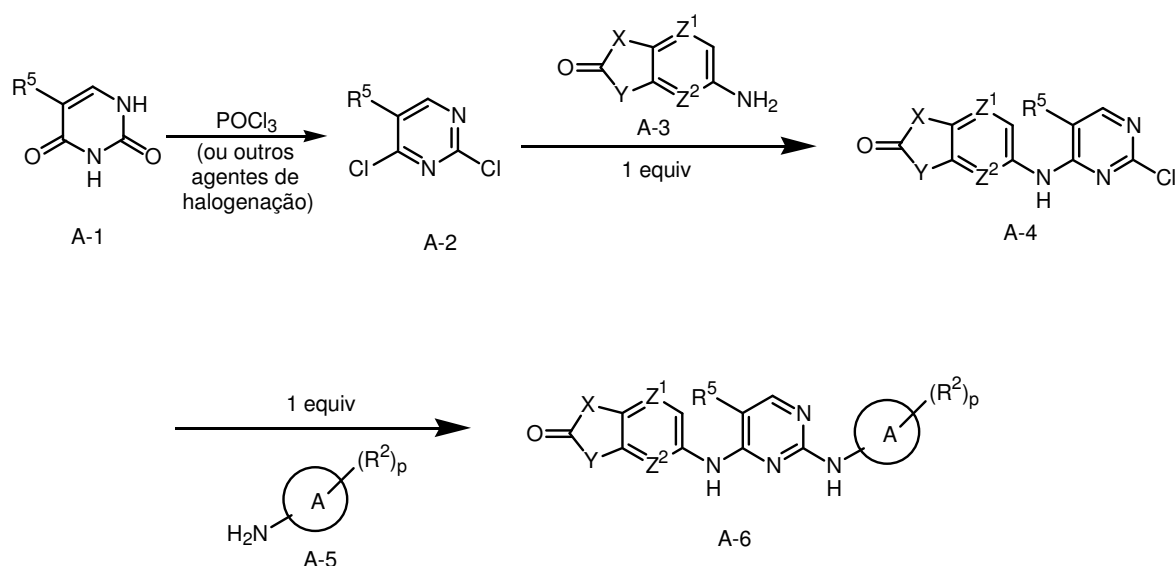
também podem ser encontrados no pedido internacional Serial Nº PCT/US03/03022 depositado em 31 de janeiro de 2003 (WO 03/063794), pedido U.S. Serial Nº 10/631.029 depositada em 29 de julho de 2003, pedido internacional Serial Nº PCT/US03/24087 (WO2004/014382), pedido U.S. Serial Nº 10/903.263 depositado em 30 de julho de 2004, e pedido internacional Serial Nº PCT/US2004/24716 (WO005/016893), as divulgações dos quais são aqui incorporados por referência. Todos os compostos aqui descritos (que incluem pró-drogas) podem ser preparados pela adaptação de rotina destes métodos.

[000325] As vias sintéticas exemplares que podem ser usadas para sintetizar os compostos de 2,4-pirimidinodiamina aqui descritos são representadas nos Esquemas de (I) a (II), abaixo. Estes métodos podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os compostos de pirimidinodiamina 2,4-substituídos aqui descritos. Depois de cada etapa de reação, o produto pode ser purificado ou pode, dependendo da química, ser usado na etapa seguinte sem purificação. Os métodos exemplares para fabricar as pirimidinodiaminas 2,4-substituídas descritas aqui também são incluídas nos exemplos abaixo. Aqueles de habilidade na técnica também serão capazes de prontamente adaptar estes exemplos para a síntese de pirimidinodiaminas 2,4-substituídas adicionais como aqui descrito.

[000326] Os compostos aqui divulgados podem ser sintetizados por exemplo a partir de uracilas substituídas ou não substituídas como ilustrado no Esquema (I), abaixo. No Esquema (I), o anel A, R^5 , $(R^2)_p$, X, Y, Z^1 , e Z^2 são como aqui definidos. De acordo com o Esquema (I), a uracila A-1 é dialogenada nas posições 2 e 4 usando um agente de halogenação padrão tal como $POCl_3$ (ou outro agente de halogenação padrão) sob condições padrão para produzir a 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependendo do substituinte R^5 , na pirimidinodiamina A-2, o cloreto na posição C4 pode ser mais reativo na

direção dos nucleófilos do que o cloreto na posição C2. Esta reatividade diferencial pode ser explorada para sintetizar as 2,4-pirimidinodiaminas I, por exemplo quando R^5 é F, reagindo-se primeiro a 2,4-dicloropirimidina A-2 com um equivalente de amina A-3, produzindo a 2-cloro-4-pirimidinoamina 4N-substituída A-4, seguida pela amina A-5 para produzir uma 2,4-pirimidinodiamina da fórmula A-6 (compostos da fórmula I, onde cada um de R^3 e R^4 são H). Os compostos da fórmula I, onde cada um ou ambos de R^3 e R^4 não são H, podem ser fabricados, por exemplo, por intermédio de alquilação dos grupos NH em C2 ou C4 da pirimidina-2,4-diamina.

Esquema (I)



[000327] Tipicamente, o haleto C4 é mais reativo na direção dos nucleófilos. Entretanto, como será reconhecido por uma pessoa de habilidade comum na técnica, a identidade do substituinte R^5 pode alterar esta reatividade. Por exemplo, quando R^5 é trifluorometila, uma mistura 50:50 de 4-pirimidinoamina A-4 4N-substituída e a 2-pirimidinoamina 2N-substituída correspondente é obtida (não representado). A regiosseletividade da reação também pode ser controlada ajustando-se o solvente e outras condições sintéticas (tais como temperatura), como é bem conhecido na técnica. Os métodos alternativos de síntese permitem a regiosseletividade completa, por

exemplo, quando da fabricação de moléculas A-6. Um tal método está descrito em relação ao Esquema (II) abaixo.

[000328] As reações representadas no Esquema (I) para fabricar A-4 e A-6 (e A-6 no Esquema (II) abaixo) pode processar mais rapidamente quando as misturas de reação são aquecidas por intermédio de micro-onda. Quando do aquecimento desta maneira, as seguintes condições podem ser usadas: aquecer até 175° C em etanol por 5 a 20 min. em um Reator de Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suécia) em um tubo selado (na pressão de 20 bar).

[000329] Os materiais de partida de uracila A-1 podem ser adquiridos a partir de fontes comerciais ou preparados usando técnicas padrão da química orgânica. As uracilas comercialmente disponíveis que podem ser usadas como materiais de partida no Esquema (I) incluem, Por intermédio de exemplo e não limitação, uracila (Aldrich #13.078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracila (Aldrich #85.247-3; Registro CAS 51-20-7; 5-fluorouracila (Aldrich #85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-iodouracila (Aldrich #85.785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitrouracila (Aldrich #85.276-7; Registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracila (Aldrich #22.327-1; Registro CAS 54-20-6). As uracilas 5-substituídas adicionais são disponíveis da General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA e/ou Interchim, Cedex, França, ou podem ser preparadas usando técnicas padrão. Uma grande quantidade referências de livro texto que divulgam métodos sintéticos adequados são fornecidos abaixo.

[000330] As aminas A-3 e A-5 podem ser adquiridas a partir de fontes comerciais ou, alternativamente, podem ser sintetizadas utilizando técnicas padrão. Por exemplo, as aminas adequadas podem ser sintetizadas a partir de precursores nitro usando a química padrão. As reações exemplares específicas usadas para fabricar anilinas são fornecidas na seção de Exemplos. Ver

também Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. e John Wiley & Sons, Inc.

[000331] Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconheceria que em alguns casos, as aminas A-3 e A-5 e/ou o substituinte X na uracila A-1 podem incluir grupos funcionais que requerem a proteção durante a síntese. A identidade exata de qualquer grupo(s) de proteção usado(s) dependerá da identidade do grupo funcional que é protegido, e estará evidente para aqueles de habilidade na técnica. Orientação quanto a seleção de grupos de proteção apropriados, assim como estratégias sintéticas para a sua ligação e remoção, pode ser encontrada, por exemplo, em Green & Wuts.

[000332] Assim, grupo de proteção refere-se a um grupo de átomos que, quando ligados a um grupo funcional reativo em uma molécula, mascara, reduz ou previne a reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo de proteção pode ser seletivamente removido como desejado durante o curso de uma síntese. Os exemplos de grupos de proteção também podem ser encontrados em Harrison *et al.*, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Os grupos de proteção de amino representativos incluem, mas não são limitados a, formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxycarbonila (“CBZ”), terc-butoxycarbonila (“Boc”), trimetilsilila (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanossulfonila (“TES”), tritila e grupos tritila substituídos, aliloxycarbonila, 9-fluorenilmetiloxycarbonila (“Fmoc”), nitro-veratriloxy-carbonila (“NVOC”) e outros. Os grupos de proteção de hidroxila representativos incluem, mas não são limitados a aqueles onde o grupo hidroxila é acilado para formar ésteres de acetato e benzoato ou alquilado para formar éteres de benzila e tritila, assim como éteres de alquila, éteres de tetraidropiranila, éteres de trialkylsilila (por exemplo, grupos TMS ou TIPPS) e éteres de alila.

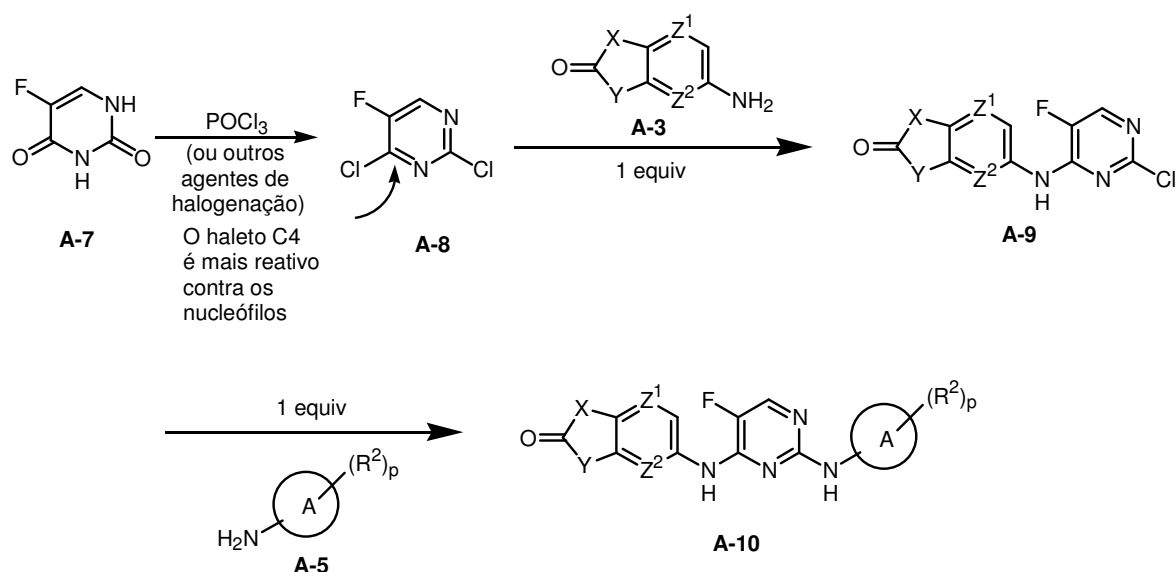
[000333] Uma grande quantidade referências que divulgam métodos

úteis para sintetizar pirimidinas no geral, assim como materiais de partida descritos nos Esquemas são conhecidos na técnica. Para orientação específica, o leitor é encaminhado a Brown, D. J., “The Pirimidines”, em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nova Iorque (“Brown I”); Brown, D. J., “The Pirimidines”, em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 16, Suplemento I (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), Nova Iorque (Brown II”); Brown, D. J., “The Pirimidines”, em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 16, Suplemento II (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Ed.), 1985, A Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nova Iorque (“Brown III”); Brown, D. J., “The Pirimidines” em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 52 (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, pp. 1-1509 (Brown IV”); Kenner, G. W. e Todd, A., em *Heterocyclic Compounds*, Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nova Iorque, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nova Iorque, pp. 1 - 401 (síntese de uracila pp. 313, 315; síntese de pirimidinodiamina pp. 313-316; síntese de amino pirimidinodiamina pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3ª Edição, 1995, Chapman e Hall, Londres, UK, pp. 1 - 516; Vorbrüggen, H. e Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 2001, pp. 1-631 (proteção de pirimidinas pela acilação pp. 90-91; sililação de pirimidinas pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4ª Edição, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 - 589; e *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumes 1-9 (Trost, B. M. e Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

[000334] Uma forma de realização específica do Esquema (I) que utiliza

5-fluorouracila (Aldrich #32,937-1) como um material de partida está ilustrada no Esquema (Ia), abaixo. No esquema (Ia), o anel A, $(R^2)_p$, X, Y, Z^1 , e Z^2 são como anteriormente definido para o Esquema (I) e fórmula I. O Composto A-10, uma 5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina 2N,4N-dissubstituída, pode ser obtida pela reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 (comercialmente disponível ou fabricada a partir de A-7 como representado por exemplo, partindo com uma uracila e desidroalogenação com por exemplo, $POCl_3$) com, otimamente, um equivalente da amina A-3 para produzir a 2-cloro-N4-substituído-5-fluoro-4-pirimidinoamina A-9 seguido pela reação com um ou mais equivalentes da amina A-5, tipicamente entre cerca de 1.1 equivalente de A-5 e cerca de 2 equivalentes de A-5. A reação de A-9 com A-5 pode ser realizada, por exemplo, por intermédio de aquecimento tradicional, pela irradiação de microondas e pela ligação do tipo de Buchwald usando catalisador de metal, por exemplo, ligação de paládio. A última das reações de ligação catalisadas com metal é tipicamente usada quando o parceiro nucleofílico, A-5, é insuficientemente nucleofílico, e assim reações onde inserções de ligação e ligações redutivas funcionam bem são usadas para efetuar a transformação.

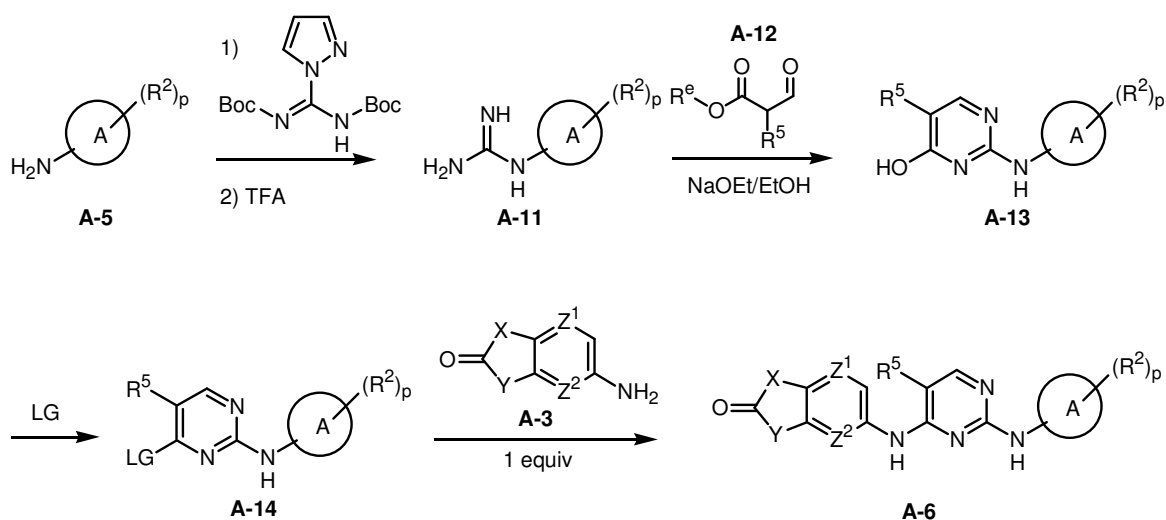
Esquema (Ia)



[000335] Embora muitos dos esquemas sintéticos debatidos acima não ilustrem o uso de grupos de proteção, uma pessoa de habilidade comum na técnica reconheceria que em alguns casos certos substituintes, tais como, por exemplo, R^2 e/ou outros grupos, podem incluir funcionalidade que requeira proteção. A identidade exata do grupo de proteção usado dependerá, entre outras coisas, da identidade do grupo funcional que é protegido e das condições de reação usadas no esquema sintético particular, e estará evidente a aqueles de habilidade na técnica. Orientação quanto à seleção de grupos de proteção, sua ligação e remoção adequadas para uma aplicação particular pode ser encontrada, por exemplo, em *Green & Wuts*.

[000336] Os Esquemas I e Ia acima descrevem a síntese das 2,4-pirimidinodiaminas aqui descritas pela adição de dois nucleófilos de amina a um dieletrofílo de pirimidina, por exemplo uma 2,4-dialopirimidina. Os compostos aqui divulgados, incluindo aqueles de acordo com a Fórmula I como aqui descrito e incluindo compostos das Fórmulas IA, IB, IC, II, III e IV podem ser sintetizados de acordo com os Esquemas I e Ia. Do mesmo modo, tais compostos também podem ser sintetizados de acordo com o Esquema II abaixo descreve uma nova síntese dos compostos aqui descritos partindo das anilinas do anel A, construindo o sistema de pirimidina na anilina por intermédio dos análogos de guanila, e depois instalando o sistema de anel de 4N-heteroarila. Primeiro, as aminas A-5 são convertidas aos derivados de guanidina A-11 correspondentes. Por exemplo, a amina A-5 é reagida com um parceiro eletrofílico de guanila apropriadamente protegido, por exemplo N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol, por exemplo, na presença de uma base, por exemplo uma base de amina terciária. A reação é tipicamente, mas não necessariamente, aquecida entre cerca de 40° C e cerca de 60° C por entre cerca de 24 h e cerca de 48 h. Depois desta etapa, qualquer um dos grupos de proteção é removido.

Esquema (II)



[000337] Por exemplo, quando N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol é usado, um ácido é adicionado à mistura (opcionalmente os voláteis são removidos da primeira reação) para remover os grupos de proteção Boc e fornecer A-11. As guanidinas A-11 são reagidas com o 1,3-dieletrófilo apropriados, por exemplo ésteres de β -aldeído, A-12 (onde R^e é definido como na fórmula I), por exemplo pelo aquecimento da guanidina em um solvente alcoólico na presença de base. Em um exemplo, etóxido de sódio em etanol é usado. A reação é aquecida entre cerca de 40°C e cerca de 80°C por entre cerca de 24 h e cerca de 48 h para dar a 4-hidróxi-pirimidinodiamino-2-amina correspondente, A-13. Uma pessoa de habilidade comum na técnica avaliaria que outros 1,3-dieletrófilos podem ser usados para fabricar os intermediários de pirimidina A-13, por exemplo, cianoacetaldeídos 2-substituídos e ésteres α,β -insaturados tais como 2-(acetoximetil)acrilatos de alquila (acetatos de Bailis-Hillman, por exemplo como relatado em *Bull. Korean Chemical Soc.* 2007, Vol. 28, No. 12, 2505-2507, que é aqui incorporado por referência para todos os propósitos), e os semelhantes. Os intermediários de A-13 podem ser purificados em alguns casos ou usados “como tal” na reação seguinte, onde eles são convertidos para as 4-grupo de partida-pirimidinodiamino-2-aminas correspondentes, A-14. Por exemplo, os intermediários A-13 podem ser reagidos com, por exemplo, POCl₃ para fornecer a 4-cloro-pirimidino-2-

amina correspondente, isto é, as aminas A-14 onde LG é cloro. Uma pessoa de habilidade comum na técnica avaliaria que outros grupos de partida funcionariam, por exemplo, o grupo hidróxi do intermediário A-13 pode ser convertido a um mesilato e depois usado para a etapa seguinte, por exemplo, no lugar de um intermediário 4-halo. Os Compostos A-6 (compostos da fórmula I onde R^3 e R^4 são H) são formados pela reação do intermediário A-14 com as aminas A-3, por exemplo, como descrito acima nos Esquemas I e Ia em relação à reação com os intermediários A-2 e/ou A-8, respectivamente. Os compostos da fórmula I, onde R^3 e/ou R^4 não são H, são fabricados, por exemplo, pela alquilação dos compostos A-6 com os reagentes de alquilação apropriados, como seria avaliado por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Alternativamente, guanidinas como A-11, mas onde o anel A que carrega NH é ao invés NR^4 (onde R^4 é por exemplo alquila) pode ser usado para fabricar os compostos da fórmula I onde R^4 é outro que não H.

[000338] Assim, uma forma de realização é um método de fabricar compostos da fórmula A-6, onde as variáveis são definidas como em relação à fórmula I, incluindo:

- (i) reagir uma guanidina da fórmula A-11 com um 1,3-dieletrófilo para fabricar um 4-hidróxi-pirimidin-2-il-amina da fórmula A-13;
- (ii) converter A-13 a uma 4-grupo de partida-pirimidin-2-il-amina da fórmula A-14; e
- (iii) reagir o 4-grupo de partida-pirimidin-2-il-amina A-14 com uma aril ou heteroaril amina, A-3.

[000339] Em uma forma de realização o 1,3-dieletrófilo é um éster de β -aldeído, A-12. Em uma forma de realização, o grupo de partida de A-14 é um halo, em uma forma de realização mais específica um grupo cloro. Em uma forma de realização, a heteroaril amina A-3, é uma 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona, substituída com grupos de acordo com a fórmula I. Em uma outra

forma de realização, a heteroaril amina A-3 é uma 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona, substituída com grupos de acordo com a fórmula I. Em uma outra forma de realização, a heteroaril amina A-3 é uma 5-amino-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona, substituída com grupos de acordo com a fórmula I.

EXEMPLOS

[000340] A invenção é ainda entendida por referência aos seguintes exemplos, que não são intencionados a serem limitantes. Qualquer um dos métodos sintéticos que são funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo da invenção. Várias modificações das formas de realização aqui descritas estariam evidentes a uma pessoa de habilidade na técnica a partir da descrição precedente e figuras anexas. Tais modificações caem dentro do escopo das reivindicações anexas.

[000341] Uma forma de realização é um composto, de acordo com a fórmula I, como descrito nos exemplos abaixo.

[000342] Nos exemplos abaixo assim como por todo o pedido, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se não definidos, os termos têm os seus significados no geral aceitos.

TFA	=	Ácido trifluoroacético	mmol	=	Milimol
MeOH	=	Metanol	nM	=	Nanomolar
EtOAc	=	Acetato de etila	DMSO	=	Sulfóxido de dimetila
i-PrOH	=	Isopropanol	ml ou ml	=	Mililitro
EtOH	=	Etanol	mg	=	Miligrama
s	=	Singleto	psi	=	Libras por polegada ²
d	=	Dubleto	N	=	Normal
t	=	Tripleto	μM	=	Micromolar
q	=	Quarteto	rpm	=	Revoluções/minuto
m	=	Multipletto	rt	=	Temperatura ambiente
dd	=	Dubleto de dubletos	aq.	=	Aquoso
br	=	Amplio	μl	=	Micro litro
MS	=	Espectro de massa	FBS	=	Soro fetal bovino
		Espectrometria de			Cromatografia líquida
MS (ES)	=	massa	LCMS	=	espectrometria de
		(eletropulverização)			massa
		Cromatografia líquida			Classificação de célula
RP-HPLC	=	de alta pressão de fase	FACS	=	ativada pela
		reversa			fluorescência
					(Citometria de fluxo)
DMF	=	Dimetilformamida	THF	=	tetraidrofurano
MeCN	=	acetonitrila	TLC	=	Cromatografia de

HPLC	=	Cromatografia líquida de alta pressão	DCM	=	camada fina diclorometano
LRMS	=	Espectrometria de massa de baixa resolução	LC	=	Cromatografia líquida
BINAP	=	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila	NMP	=	N-metilpirrolidinona
MEK	=	metil etil cetona	M	=	molar

EXEMPLO 1: SÍNTESE DE ANILINAS

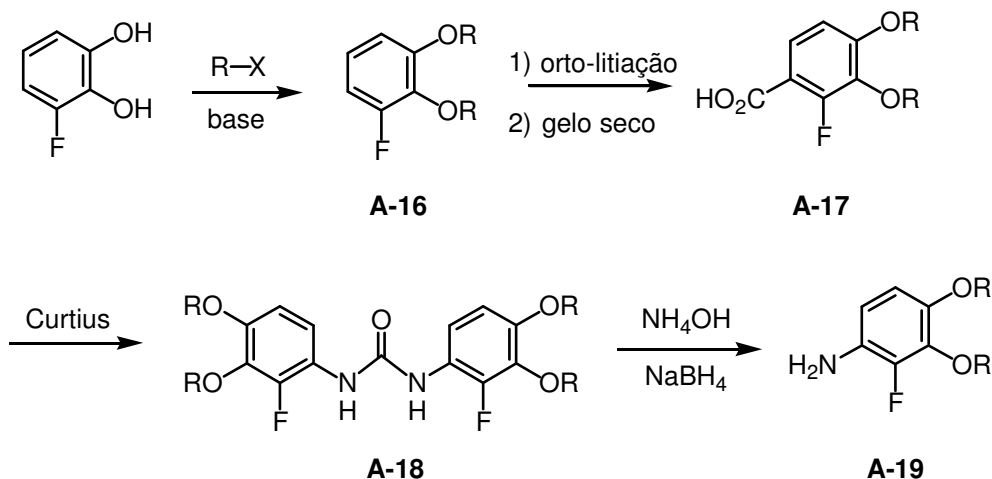
[000343] As anilinas usadas para fabricar os compostos aqui descritos podem ser adquiridas comercialmente e/ou sintetizadas pelos métodos aqui divulgados e por aqueles de habilidade na técnica. Os esquemas de (III) a (VII) abaixo descrevem como algumas das anilinas foram sintetizadas.

[000344] O Esquema (III) descreve uma via sintética geral para as anilinas da fórmula A-16, onde o grupo “OR” é usado como uma abreviação para R^2 , onde R^2 é -OR^c substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b como definido em relação à fórmula I. Primeiro, 3-fluorocatecol, é alquilado com o agente de alquilação apropriado, por exemplo um haleto de alquila na presença de uma base, por exemplo, K₂CO₃ (tipicamente 2,5 eq de haleto de alquila e base). Em um exemplo, a mistura é aquecida em acetona sob refluxo durante a noite. A metade do solvente é removida sob a pressão reduzida e os sais são separados por filtração. O solvente remanescente é removido a vácuo e o produto bruto é purificado ainda pela cromatografia cintilante eluindo com hexanos/acetato de etila (gradiente de 0 % de acetato de etila a 15 % de acetato de etila) para fornecer o intermediário A-16.

[000345] O produto A-16 é dissolvido em THF seco e o frasco é selado com um septo de borracha. N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina (PMDTA, 1,2 eq) é adicionada por intermédio de seringa e o frasco é esfriado a -75° C usando um banho de acetona/gelo seco. *n*-Butillítio (1,2 eq) é adicionado por intermédio de seringa e a mistura de reação é agitada por 90 minutos. A mistura de reação é subsequentemente vertida em um béquer que

contém gelo seco moído e deixada aquecer até a temperatura ambiente. Uma solução 2 M de NaOH é adicionada ao produto bruto e a mistura é lavada com Et₂O (2 x) e EtOAc (1 x). A fase aquosa é neutralizada usando HCl. O produto precipitou, A-17, é coletado pela filtração e secado sob vácuo.

Esquema (III)



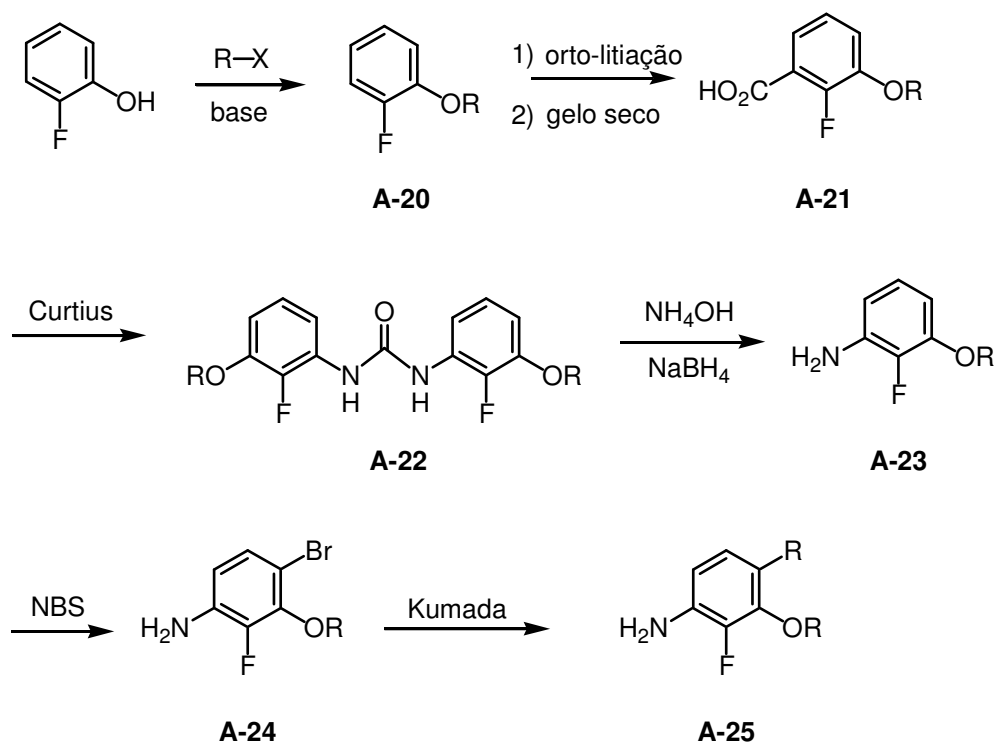
[000346] O ácido carboxílico A-17 é combinado com difenil fosforil azida (DPPA, 1,3 eq), trietilamina (1,3 eq) e dissolvida em tolueno. A solução clara resultante é submetida ao refluxo por seis horas e depois concentrada sob a pressão reduzida para obter um produto do Rearranjo de Curtius. O produto bruto, A-18, é purificado ainda pela cromatografia cintilante eluindo com diclorometano/MeOH (gradiente de 0 % a 5 % de MeOH).

[000347] A uréia A-18 é colocada em um frasco de pressão junto com uma solução de NH₄OH e NaBH₄ (5,0 eq). O vaso é selado e aquecido a 140° C por dois dias. O solvente é removido sob a pressão reduzida e o produto bruto é purificado usando a cromatografia cintilante eluindo com CHCl₃/MeOH [com NH₃ 2 M] (gradiente de 0 % a 5 %) para fornecer a anilina A-19. Este procedimento foi usado para fabricar as anilinas (anel A) para os compostos I-50, I-77, I-101 e I-102.

[000348] Esquema (IV) descreve uma via sintética geral para as anilinas da fórmula A-25, onde o grupo “R” é usado como uma abreviação para R², onde R² é -R^e substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou

R^b como definido em relação à fórmula I. Em uma maneira análoga como descrito acima em relação ao Esquema (III), *orto*-fluoro fenol foi alquilado para fornecer os intermediários A-20. A Orto-litiação e a extinção com dióxido de carbono deram ácidos A-21. O rearranjo de Curtius forneceu as anilinas correspondentes, A-22, que foram liberada da carbonila da uréia usando aminólise como descrito acima para fornecer as anilinas, A-23. As anilinas A-23 foram usadas para fabricar, por exemplo, compostos I-19 até I-23.

Esquema (IV)



[000349] As anilinas A-23 também foram bromadas usando N-bromossuccinimida (NBS), dissolvendo-as em MeCN, adicionando NBS (1,0 eq) e agitando a mistura de reação por duas horas na temperatura ambiente. A bromação ocorre regio-seletivamente para o grupo NH₂. O solvente é removido sob a pressão reduzida e o produto bruto é purificado pela cromatografia de coluna eluindo com hexanos/acetato de etila (9/1) para fornecer as anilinas A-24. As anilinas A-24 foram usadas, por exemplo, para fabricar o composto I-27.

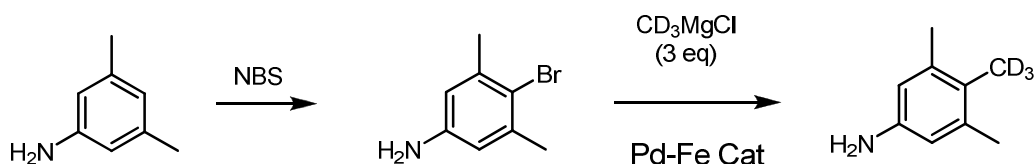
[000350] As anilinas A-24 também foram submetidas a Ligação de Kumada dissolvendo-as em THF e adicionar a solução a um vaso de pressão. O haleto de alquil magnésio desejado (3 M em THF, 3,3 eq) é adicionado às gotas por intermédio de seringa. Visto que os dois primeiros equivalentes de AlquilMgX abstraem os prótons da anilina, evolução de gás e aquecimento são observados. Depois da adição do reagente de Grignard, o catalisado de Pd ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), 5 % em mol) é adicionado em pequenas porções. O frasco é selado e aquecido a 80° C durante a noite. para extinguir a reação, água é adicionada muito cuidadosamente. A mistura é subsequentemente extraída com EtOAc (3 x) e as camadas orgânicas combinadas são passadas até um tampão de MgSO₄ para remover a água residual. Depois da evaporação dos solventes o produto bruto é purificado ainda pela cromatografia cintilante eluindo com CHCl₃/MeOH [NH₃ 2M] (gradiente de 0 % a 5 %) para fornecer as anilinas, A-25. As anilinas A-25 foram usados para fabricar os compostos I-29, I-53 e I-68.

[000351] O Esquema (V) ilustra um outro exemplo de usar uma reação de ligação de Kumada para instalar os grupos alquila em um anel de anilina. especificamente, o Esquema (V) descreve a síntese de 3,4(d₃),5-trimetilanilina. Primeiro, 3,5-dimetil anilina (10,0 g, 82,5 mmol) foi dissolvida em MeCN. NBS (15,4 g, 86,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por dois dias na temperatura ambiente. A análise pela TLC e HPLC indicou que além do produto desejado vários subprodutos foram formados (regio-isômeros e subprodutos di-bromados). O gel de sílica foi adicionado à mistura de reação e o solvente foi evaporado sob a pressão reduzida. O produto bruto seco resultante foi carregado em uma coluna de cromatografia e purificada pela eluição com hexanos/acetato de etila (gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etila). O produto, 4-bromo-3,5-

dimetil-anilina, foi obtido em 50 % de rendimento (8,21 g). MS (ES) 200/202

Esquema (V)

Scheme (V)

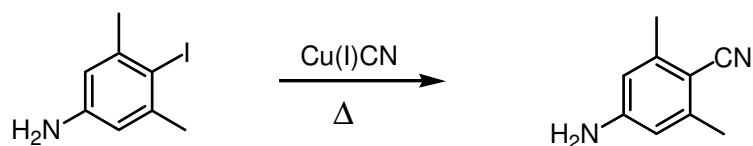


[000352] (M + H). O brometo (5,00 g, 24,9 mmol) foi dissolvido em THF seco (50 ml) e colocado em um vaso de pressão. O cloreto de metil- d_3 magnésio (82,2 ml, 82,2 mmol, 1 M em Bu_2O) foi adicionado às gotas por intermédio de seringa. Durante a adição dos dois primeiros equivalentes uma reação forte, evolução de gás e aquecimento foram observados conforme os prótons de anilina reagiram com o reagente de Grignard. Depois da conclusão da adição, o catalisado de Pd ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), 0,911 g, 5 % em mol) foi adicionado em pequenas porções. O frasco foi selado e aquecido a 80°C durante a noite. A reação foi cuidadosamente extinta com água. A mistura é subsequentemente extraída com EtOAc (3 x) e as camadas orgânicas combinadas foram passadas por um tampão de MgSO_4 para remover a água residual. Depois da evaporação dos solventes o produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante eluindo com DCM/MeOH (gradiente de 0 % a 1 % MeOH). A 3,4,5-trimetilanilina 4-perdeuterada foi obtida em 43 % de rendimento (1,48 g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,19 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 139 (M + H). O Composto I-35 foi fabricado usando esta anilina.

[000353] O Esquema (VI) mostra a síntese de 4-amino-2,6-dimetilbenzonitrila. Primeiro, 3,5 dimetil-4-iodo anilina (5,0 g, 20,2 mmol), Cu(I)CN (2,17 g, 24,3 mmol) e DMF (80 ml) foram colocados em um vaso de pressão. O frasco selado foi aquecido em um banho de óleo a 185°C . Depois de 10 minutos o frasco foi removido do banho de óleo e esfriado até a

temperatura ambiente. A análise da mistura de reação pela LCMS indicou uma reação de pico para pico. A maior parte da DMF foi removida sob alto vácuo usando um evaporador rotativo. O produto bruto remanescente foi carregado em uma cromatografia de coluna cintilante e purificada eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ [NH_3 2 M] (gradiente de 0 % a 2 %). O produto foi obtido em 62 % de rendimento (2,21 g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,29 (s, 2H), 5,92 (s br, 2H), 2,23 (s, 6H) ppm; MS (ES) 147 (M + H). Composto de I-64 foi fabricado usando esta anilina.

Esquema (VI)

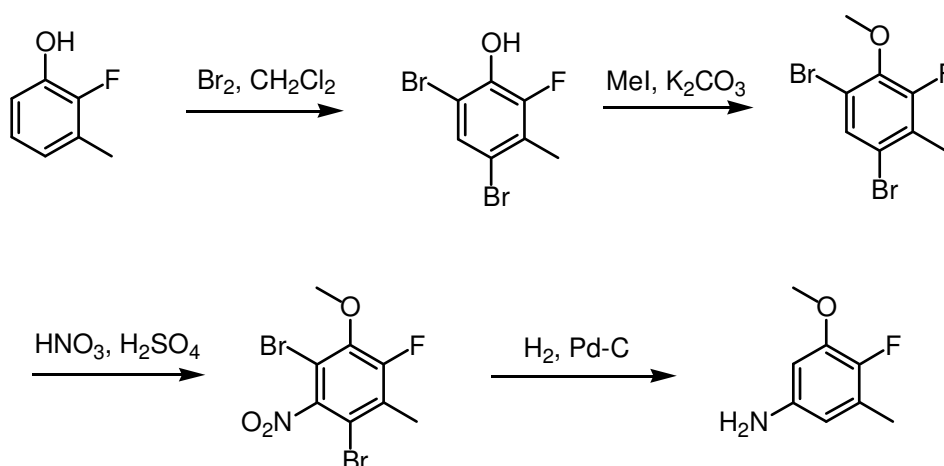


[000354] O Esquema (VII) descreve a síntese de 4-fluoro-3-metóxi-5-metilnilina. Primeiro, a 0°C , em uma solução em CH_2Cl_2 (150 ml) de 2-fluoro-3-metilfenol (1, 12,6 g, 100 mmol) e HOAc (12 ml, 210 mmol), uma solução em CH_2Cl_2 (50 ml) de bromo (10,5 ml, 205 mmol) foi adicionada às gotas em 45 minutos. Depois de 15 minutos, a reação foi até a conclusão monitorada pela LCMS, e foi extinta pela adição de H_2O (200 ml). Duas camadas foram bem misturadas e depois separadas, a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (50 ml), as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas, o solvente foi removido a vácuo. O 4,6-Dibromo-2-fluoro-3-metilfenol foi obtido como um sólido: 28,4 g (99 % de rendimento); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 2,1$, 1 H), 5,49 (d, $J = 2,8$, 1 H), 2,30 (d, $J = 2,8$, 3H); LRMS (M^-) m/z 282,94.

[000355] A uma solução homogênea em CH_3CN (200 ml) de 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol (2, 28,4 g, 100 mmol) na temperatura ambiente K_2CO_3 (16,59 g, 120 mmol) foi adicionado, seguido por MeI (9,3 ml, 150 mmol). A solução turva foi agitada a 30°C durante a noite. A reação foi até a conclusão monitorada pela LC e TLC. A mistura foi esfriada até a

temperatura ambiente, extinta pela adição de H₂O (100 ml) e NH₄Cl sat. aq. (100 ml), duas camadas foram bem misturadas e depois separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 ml), as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas, o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto, um óleo, foi dissolvido em CH₂Cl₂ (~ 80 ml) e a solução foi passada por uma almofada em gel de sílica (~ 50 g de gel de sílica), lavagem com CH₂Cl₂ (~ 100 ml). O filtrado foi coletado, e o solvente foi removido a vácuo. O 1,5-Dibromo-3-fluoro-2-metóxi-4-metil-benzeno foi obtido como um sólido: 31,62 g (> 99 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 2,1, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 2,8, 3H).

Esquema (VII)



[000356] Com referência ao Esquema VII, a 0° C, em uma solução em CH₂Cl₂ (600 ml) de 2-fluoro-3-metilfenol (comercialmente disponível da Wonda Science, Montreal, Canadá) (100 g, 792,8 mmol) e HOAc (95 ml, 1,66 mol), um a solução em CH₂Cl₂ (200 ml) de bromo (83 ml, 1,625 mol) foi adicionada às gotas em 2 horas. A reação foi > 99 % completa pela LC-MS, e foi extinta pela adição de H₂O (500 ml). Duas camadas foram bem misturadas e depois separadas, a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (200 ml), as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas, o solvente foi removido a vácuo. O 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol foi obtido como um sólido branco amarelado: 247,96 g (> 99 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 2,1, 1 H), 5,42 (br s, 1 H), 2,31 (d, *J* = 2,8, 3H); LRMS (M⁻) *m/z* 282,92.

[000357] 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metóxi-4-metilbenzeno foi preparado a partir de uma solução homogênea em CH_3CN (1 L) de 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol (~ 225,1 g, 792,8 mmol) pela adição, na temperatura ambiente, K_2CO_3 (131,5 g, 1,18 mol), seguido por MeI (74 ml, 951 mmol). A solução turva foi agitada a 30° C e, como monitorada pela LC, a reação foi até a conclusão a 21 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, o sólido foi separado por filtração, lavado com CH_2Cl_2 (~ 100 ml $\times$ 2). O filtrado foi coletado, o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi colocado em suspensão em CH_2Cl_2 (200 ml) e a solução foi passada por uma almofada em gel de sílica (~ 50 g de gel de sílica) (*nota*, para remover algumas das impurezas da linha de base de cor mais escura e o sólido inicialmente dissolvido em CH_3CN), lavado com CH_2Cl_2 (~ 100 ml $\times$ 3). O filtrado foi coletado, o solvente foi removido a vácuo. O 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metóxi-4-metilbenzeno foi obtido como um sólido branco amarelado: 249,46 g (> 99 % de rendimento); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 2,1, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,29 (d, J = 2,8, 3H).

[000358] A uma suspensão em H_2SO_4 (100 ml) de 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metóxi-4-metilbenzeno (3, 30 g, 100 mmol), HNO_3 (90 % de aq, 5,0 ml, 110 mmol) foi adicionado em 10 minutos, com o esfriamento em banho gelado ocasional. A agitação foi continuada a 30° C por mais 30 minutos. A reação foi até a conclusão como monitorada pela LC. A mistura pastosa espessa foi esfriada até a temperatura ambiente e foi vertida em gelo (~ 600 ml de volume sólido). Um precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água (~ 100 ml, volume aquoso final: ~ 600 ml), e foi secado ainda sob vácuo. O 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metóxi-6-metil-2-nitrobenzeno bruto foi obtido como um sólido amarelo (33,7 g), e foi agitado em 90 ml de EtOH a 50° C durante a noite. A solução turva foi depois esfriada até a temperatura ambiente, o sólido foi coletado pela filtração, lavado com EtOH gelado. Uma

primeira safra de 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metóxi-6-metil-2-nitro-benzeno foi obtida como um sólido amarelo claro: 22,6 g; uma segunda safra foi obtida do líquido precursor como um sólido amarelo: 3,90 g (77 % de rendimento combinado); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 3H), 2,39 (d, $J = 3,0$, 3H).

[000359] Em um Frasco de Parr com 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metóxi-6-metil-2-nitrobenzeno (4, 102,9 g, 300 mmol) e carbonato de sódio (33,4 g, 315 mmol), sob atmosfera de N_2 , MeOH (600 ml) foi adicionado, seguido por Pd-C (10 % em carbono ativado, 50 % de umidade, 5,0 g). O frasco de Parr foi colocado em um agitador de Parr sob 30 a 45 psi (310 kPa) (207 a 310 kPa) de hidrogênio. depois de 21 horas, a reação foi até a conclusão como monitorada pela LCMS. O sólido foi removido pela filtração até uma almofada de celite, e foi lavado com MeOH. O filtrado foi coletado e o solvente foi removido a vácuo. Um sólido de cor bege claro foi obtido e foi tratado com EtOAc (200 ml) e H_2O (200 ml), duas camadas foram bem misturadas e depois separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (150 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e foram adicionadas a um frasco com 25 ml de HCl conc. aq., com agitação. O sólido precipitado foi coletado pela filtração, lavado com EtOAc, e foi secado ainda sob alto vácuo. Um sólido fofo branco foi obtido como 1ª safra: 29,99 g como um sal de HCl; mais ppt branco foi coletado a partir do filtrado como 2ª safra: 17,12 g como um sal de HCl; 3ª safra foi obtida a partir do filtrado depois da remoção do solvente e o sólido recolocado em suspensão em EtOAc: o sólido branco amarelado, 8,90 g como sal de HCl. A 4-fluoro-3-metóxi-5-metilbenzenamina combinada como o sal de HCl: 56,01 g (97 % de rendimento); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,92 (dd, $J = 6,9$, 2,5, 1 H), 6,82 (dd, $J = 5,3$, 2,5, 1 H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (d, $J = 2,4$, 3H); LRMS (M^+) m/z 156,21. Os Compostos I-58, I-80, I-105 até I-107, I-114, I-118, I-127, I-181, I-190 e I-191 foram fabricados

usando esta anilina.

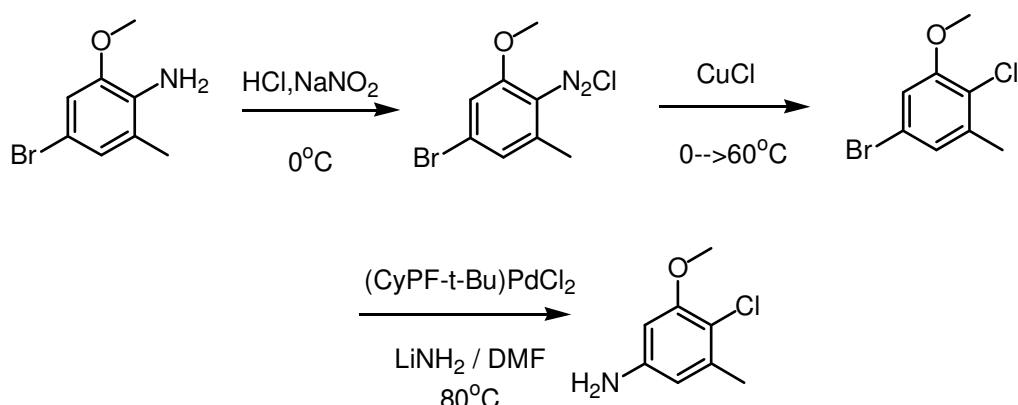
[000360] 3-Metóxi-4,5-dimetilanilina foi preparada de uma maneira análoga como descrito em relação ao Esquema (VII), partindo com 2,3-dimetilfenol (61,08 g, 500 mmol). Na bromação a reação, 4,6-dibromo-2,3-dimetilfenol foi obtida como um sólido: 140,74 g (> 99 % de rendimento); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1 H), 5,50 (s, 1 H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LRMS (M^-) m/z 278,97. Na alquilação a reação, 1,5-dibromo-2-metóxi-3,4-dimetilbenzeno foi obtida como um óleo amarelo claro na temperatura ambiente e resultou em um sólido amarelo depois de esfriar com gelo seco: 144,97 g (98,6 % de rendimento em 2 etapas); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1 H), 3,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Na nitração, 1,3-dibromo-4-metóxi-5,6-dimetil-2-nitrobenzeno foi obtido como um sólido branco amarelado: 58,3 g (35 % de rendimento combinado de duas safras de cristalização); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). Na reação de redução, 3-metóxi-4,5-dimetilbenzenamina foi obtida como um sólido branco (sal de HCl) em um rendimento combinado de em três safras de recristalização de 24 g (77 %): ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 3H), 6,81 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 152,20. Os Compostos I-52, I-59, I-81, I-108 até I-113, I-115, I-125 e I-195 foram fabricados usando esta anilina.

[000361] O Esquema (VIII) descreve a síntese de análogos de 4-cloro-3-metóxi-5-metilanilina para aqueles relatados no *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1866-1882; 2001. Uma suspensão de 4-bromo-2-metóxi-6-metilanilina (1 g, 4,63 mmol) em 28 % de HCl (2 ml) foi esfriada em um banho de gelo seco. A esta foi adicionada uma solução esfriada nitrito de sódio (323 mg, 4,68 mmol) em água (1 ml) às gotas com agitação vigorosa. Em um frasco separado foi preparada uma solução de cloreto cuproso (2,29 g, 23,1 mmol) em HCl concentrado (2 ml) que também foi esfriado em um

banho de gelo seco. A mistura de anilina foi rapidamente vertida neste frasco de reação. O frasco foi deixado aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. Mais 1 ml de HCl a 28 % foi adicionado e a reação aquecida a 60°C por 3 horas monitorada pela LCMS. No esfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi diluída com a água e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio. O 5-bromo-2-cloro-1-metóxi-3-metilbenzeno bruto foi purificado pela cromatografia em gel de sílica (0 a 20 % de acetato de etila/hexanos) para produzir 0,9 g (83 %) de sólido amarelo claro 3. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

[000362] O catalisador, $(\text{CyPF-t-Bu})\text{PdCl}_2$, foi preparado de acordo com o Q. Shen e J. F. Hartwig in *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(31), incluindo a informação suplementar 10028-29. Em um frasco foram combinados 5-bromo-2-cloro-1-metóxi-3-metilbenzeno (235 mg, 1,0 mmol), amida de lítio (95 %, 230 mg, 10 mmol), e $(\text{CyPF-t-Bu})\text{PdCl}_2$ (7,3 mg, 0,01 mmol) em 1,2-dimetoxietano (2 ml) purgado sob argônio. A reação foi aquecida a 80°C por 24 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi vertida em água gelada (2 ml), HCl 1 M (1 ml) foi adicionado, e agitado por 5 minutos. Este foi depois neutralizado com a solução saturada de NaHCO_3 e extraída 3 x 10 ml com diclorometano. As camadas orgânicas secadas em MgSO_4 e purificadas pela cromatografia em gel de sílica (0 a 100 % de acetato de etila/hexanos). Este produziu 30 mg de 4-cloro-3-metóxi-5-metilanilina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,20 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LCMS (m/z) : 172 (MH^+). O Composto I-124 foi fabricado usando esta anilina.

Esquema (VIII)

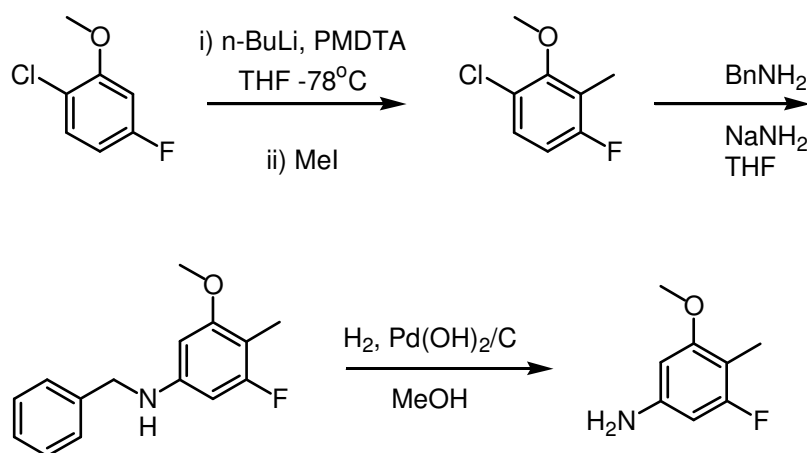


[000363] O Esquema (IX) descreve a síntese de 3-fluoro-5-metóxi-4-metilanilina. Em um frasco de fundo redondo foi preparada uma solução de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxibenzeno (500 mg, 3,11 mmol) dissolvida em THF anidro (10 ml). No esfriamento a -78°C , N,N,N',N',N'' - penta-metildietilenotriamina (PMDTA, 715 μl , 3,42 mmol) foi adicionada. Depois de 20 minutos, n-butillítio foi adicionado às gotas mantendo a temperatura interna a -78°C . Depois de 3 horas, iodometano foi adicionado, o banho de esfriamento removido, e a reação deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A TLC em acetato de etila/hexanos 1:1 não mostrou nenhum material de partida. O volume do solvente foi reduzido por intermédio da evaporação rotativa, depois a reação foi diluída com água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada duas vezes com HCl 1 N, uma vez com solução saturada de NaHCO_3 , uma vez com salmoura, depois secada em Na_2SO_4 , e concentrada. Este produziu 474 mg (87 %) de 1-cloro-4-fluoro-2-metóxi-3-metilbenzeno como um óleo incolor. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (dd, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 1 H), 6,77 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

[000364] A uma solução esfriada a -78°C de 1-cloro-4-fluoro-2-metóxi-3-metilbenzeno (470 mg, 2,69 mmol) em THF (5,5 ml) foi adicionada amida de sódio (95 %, 276 mg, 6,72 mmol). Depois de 30 minutos, a solução foi aquecida de -20 a -30°C e depois benzilamina (441 μl , 4,05 mmol) foi adicionada às gotas em 1 minute. A reação foi agitada durante a noite, e LCMS não mostrou nenhum material de partida. A reação foi extinta pelo

esfriamento em um banho de gelo seguida pela adição às gotas de NH_4Cl saturado e água. Depois de agitar por 1 hora, a mistura de reação foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas secadas em MgSO_4 e concentradas por intermédio da evaporação rotativa. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em gel de sílica (0 a 30 % de acetato de etila/hexanos) para produzir 223 mg (34 %) de N-benzil-3-fluoro-5-metóxi-4-metilanilina como um óleo laranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,06 - 6,00 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,29 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); LCMS (m/z) : 246 (MH^+).

Esquema (IX)



[000365] A uma solução de N-benzil-3-fluoro-5-metóxi-4-metilanilina (223 mg, 0,91 mmol) em metanol (25 ml) preparado em um frasco agitador de Parr foi adicionado hidróxido de paládio (20 % em carbono). Este foi submetido a 45 psi (310 kPa) de gás de hidrogênio durante a noite até que a LCMS mostrasse a conversão completa. O catalisador foi filtrado e a solução concentrada a vácuo para produzir 117 mg (83 %) de 3-fluoro-5-metóxi-4-metilanilina como um óleo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 3,77 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS (m/z) : 156 (MH^+). O Composto I-120 foi fabricado usando esta anilina.

Exemplo 2: Síntese de 2-halo-pirimidino-4-aminas

[000366] Síntese de 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]

oxazol-2(3H)-ona:

[000367] A um frasco com 5-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona (300,1 mg, 2,0 mmol) e 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (423,8 mg, 2,6 mmol), MeOH (8 ml) e H₂O (2 ml) foram adicionados. A mistura túrbida foi agitada na temperatura ambiente por 64 horas. O precipitado da mistura de reação foi coletado pela filtração, lavado com EtOAc (3 ml × 2), e foi secado ainda a vácuo. 5-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[*d*]-oxazol-2(3H)-ona foi obtido como um sólido branco amarelado: 394 mg (71 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (br s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 0,8, 1 H), 6,97 (d, *J* = 2,0, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,1, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 2,0, 8,1, 1 H), 2,15 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 277,10.

[000368] Síntese de 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona:

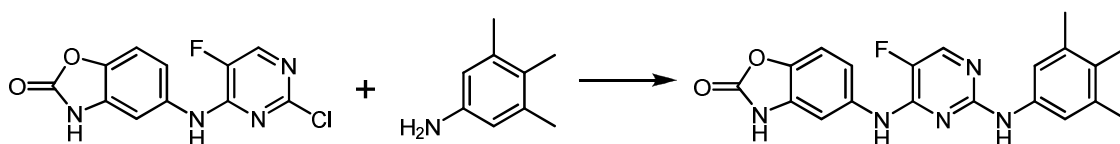
[000369] A um frasco com 5-amino-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona (298,3 mg, 2,0 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (434,1 mg, 2,6 mmol), MeOH (8 ml) e H₂O (2 ml) foram adicionados. A solução turbinada foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias. O precipitado da mistura de reação foi coletado pela filtração, e lavado com EtOAc (3 ml × 2), e foi secado ainda a vácuo. A 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona foi obtida como um sólido branco amarelado: 390,3 mg (70 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 3,6, 1 H), 7,35 (d, *J* = 1,9, 1 H), 7,18 (dd, *J* = 1,9, 8,3, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,3, 1 H); LCMS (M+) *m/z* 279,80.

[000370] Síntese de 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona:

[000371] A um frasco com 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona (1,0 g, 6,7 mmol) e 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1,4 g, 8,7 mmol), os solventes MeOH (20 ml) e H₂O (5 ml) foram adicionados. A mistura túrbida foi agitada

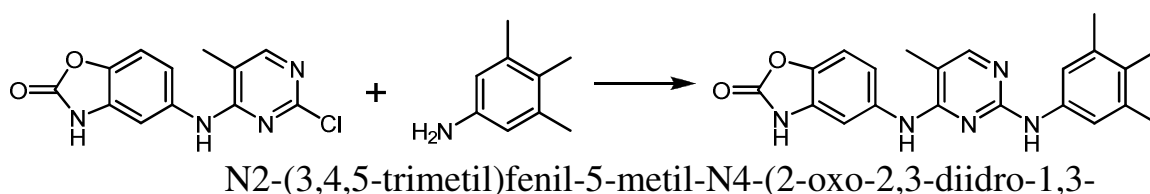
na temperatura ambiente por 2 dias. O precipitado da mistura de reação foi coletado pela filtração, lavado com H₂O (3 ml × 2) e EtOAc (3 ml × 2), e foi secado ainda a vácuo. A 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino) - benzo[d]oxazol-2(3H)-ona foi obtida como um sólido de cor castanha clara: 1,59 g (86 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,3, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,3, 1 H), 2,14 (s, 3H).

Exemplo 3: Síntese de 2,4-pirimidinodiaminas usando 2-halo-pirimidino-4-aminas.



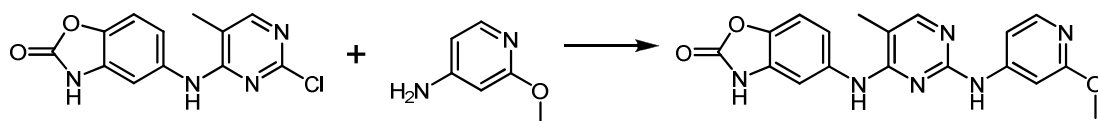
[000372] 5-Fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

[000373] 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinoamina (50 mg) e 3,4,5-trimetilanilina (50 mg) foram colocadas em suspensão em isopropanol (1 ml) e TFA (5 gotas). A solução foi aquecida a 100°C durante a noite em um tubo selado, depois esfriada até a temperatura ambiente. A LCMS mostrou a conversão completa do produto. A solução de reação foi diluída com NH₃ 2,0 M em metanol (5 ml). A solução foi sonificada. A precipitação foi separada por filtração e lavada com metanol (10 ml), secada para dar o produto desejado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,98 (br, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 3,6, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,7, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,7, 1 H), 2,05 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 181,06; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 380,13 (MH⁺).

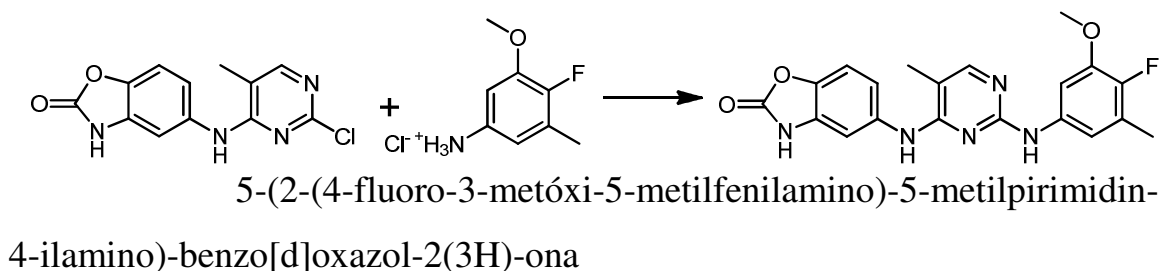


benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

[000374] 2-Cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinoamina (300 mg) e 3,4,5-trimetilanilina (300 mg) foram colocadas em suspensão em isopropanol (3 ml) e TFA (10 gotas). A solução foi aquecida com microondas a 160°C por 30 minutos em um tubo selado, depois esfriada até a temperatura ambiente. A LCMS mostrou a conversão completa do produto. A solução de reação foi diluída com NH₃ 2,0 M em metanol (5 ml). A solução foi sonificada. A precipitação foi separada por filtração e lavada com metanol (10 ml), secada para dar o produto desejado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (br, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 6,3, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,73 %; MS (m/e): 376,27 (MH⁺).



[000375] N2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina-cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinoamina (50 mg), 2-metóxi-4-aminopiridina (50 mg), acetato de paládio(30 mg), BINAP (30 mg) e carbonato de cézio (30 mg) foram colocados em suspensão em dioxano (1 ml) e NMP (0,5 ml). A mistura de reação foi aquecida com microondas a 180°C por 30 minutos em um tubo selado, depois esfriada até a temperatura ambiente. A solução de reação foi diluída com metanol (5 ml) e sonificada. A mesma foi filtrada através de celite e lavada com metanol. O filtrado foi evaporado e purificado pela HPLC para dar o produto desejado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1 H), 10,16 (br, 1 H), 9,11 (br, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,31 - 7,10 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,39 %; MS (m/e): 365,35 (MH⁺).



[000376] Em um frasco de fundo redondo de três bocas, 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (33,2 g, 120 mmol) e cloridreto de 4-fluoro-3-metóxi-5-metilbenzenamina (32,19 g, 168 mmol) foram adicionados, seguidos por i-PrOH (750 ml) e TFA (23,1 ml, 300 mmol). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de nitrogênio com refluxo suave (nota: com agitador suspenso na temperatura interna de 75 a 80-° C). Depois de 22 horas, pela LC-MS, a reação foi > 95 % completa (nota: quando ≤ 3 % do material de partida de 2-cloropirimidina permaneceu, a reação não progrediu muito mais mesmo depois de mais um dia ou dois). A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado pela filtração, lavado com i-PrOH (~ 50 ml $\times$ 2). O Composto de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona foi obtido como um sólido de cor castanha clara (ainda um pouco úmido) e foi adicionado a uma solução aquosa de NaHCO₃ (15,12 g (180 mmol) de NaHCO₃ dissolvida em 1 litro de H₂O). A suspensão aquosa foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O sólido foi coletado pela filtração, lavado com H₂O (~ 150 ml $\times$ 3), e foi secado ainda sob alto vácuo. O composto da base livre 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona foi obtido como um sólido branco amarelado: 44,51 g (93,8 % de rendimento).

[000377] O sal benzenossulfônico (besilato) do produto ilustrado foi obtido como segue: Em uma suspensão de MeOH (400 ml) de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]-oxazol-

2(3H)-ona (base livre; 39,5 g, 100 mmol), com agitação, ácido benzenossulfônico (16,61 g, 105 mmol) foi adicionado (nota: a mistura de reação virou para uma solução marrom clara quase homogênea por curto tempo, ppts apareceram logo depois disso). A solução turva foi agitada a 50° C por 90 minutos, esfriada até a temperatura ambiente, sólido foi coletado pela filtração, lavado com EtOAc (~ 150 ml × 2), e foi secado ainda sob alto vácuo. O Composto do besilato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona foi obtido como um sólido de cor castanha muito clara: 52,09 g (94 % de rendimento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (br s, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,96 (br d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,91 (br d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,15

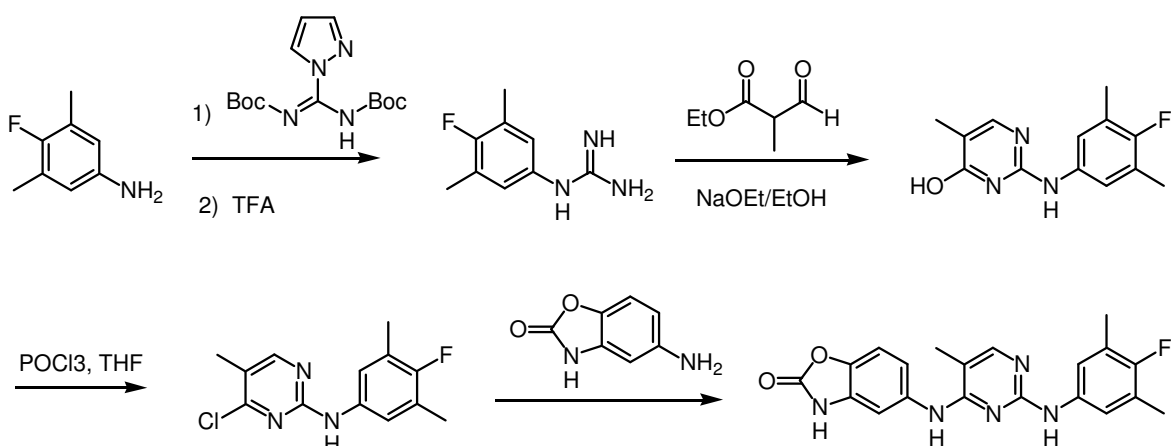
Exemplo 4: Síntese de 2,4-pirimidinodiaminas onde o núcleo de pirimidina instalado por intermédio dos análogos do anel A de guanila .

[000378] Esquema (X) descreve a síntese de N²-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N⁴-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina partindo de 3,5-dimetil-4-fluoroanilina. Primeiro, 3,5-dimetil-4-fluoroanilina (500 mg), N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol (1,7 g, 1,5 eq.) e trietilamina (0,75 ml, 1,5 eq.) foram dissolvidos em THF anidro (10 ml). A solução de reação foi aquecida a 50°C por dois dias, depois evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (1 ml), depois ácido trifluoroacético foi adicionado à solução (9 ml). A solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A LCMS confirmou a formação da guanidina. A solução foi evaporada e o resíduo recristalizado a partir do acetato de etila e hexanos para dar um sólido bege como sal de TFA de 3,5-dimetil-4-fluorofenilguanidina (740 mg, 70 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO)

δ 9,48 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28 (s, 3H), 6,96 (d, $J = 6,3$, 2H), 2,20 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 139,45.

[000379] O sal de TFA de 3,5-dimetil-4-fluorofenilguanidina (700 mg) e éster etílico do ácido (724 mg) foram dissolvidos em etanol anidro (10 ml). a esta solução, foi adicionado etóxido de sódio (1,18 g). A solução de reação foi aquecida a 70°C por dois dias. A LCMS mostrou 10 % do material de partida de guanidina restante. A solução foi esfriado até a temperatura ambiente e diluída com água (100 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna (metanol em diclorometano = 0 a 30 % em 35 minutos) para dar a N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-4-hidróxi-5-metil-2-pirimidinoamina (320 mg, 60 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,76 (br, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 6,0$, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,79 (s, 3H); LCMS: pureza: 93,45 %; MS (m/e): 248,07 (MH+).

Esquema (X)



[000380] N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-4-hidróxi-5-metil-2-pirimidino-
amina (120 mg) foi colocada em suspensão em THF anidro (2 ml). Depois POCl_3 (0,2 ml) foi adicionado à mistura. A solução foi aquecida a 60°C por uma hora. A LCMS mostrou a conversão completa do material de partida de 4-hidróxi ao produto de 4-cloro correspondente. A reação foi extinta com água (40 ml) e extraída com acetato de etila (40 ml). A camada orgânica foi

evaporada e purificada pela cromatografia de coluna (EtOAc em hexanos = 0 a 60 % em 35 minutos) para dar 4-cloro-N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-2-pirimidino-amina (100 mg, 77 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,34 (d, $J = 6,6$, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 145,51; LCMS: pureza: 97,40 %; MS (m/e): 266,06 (MH+).

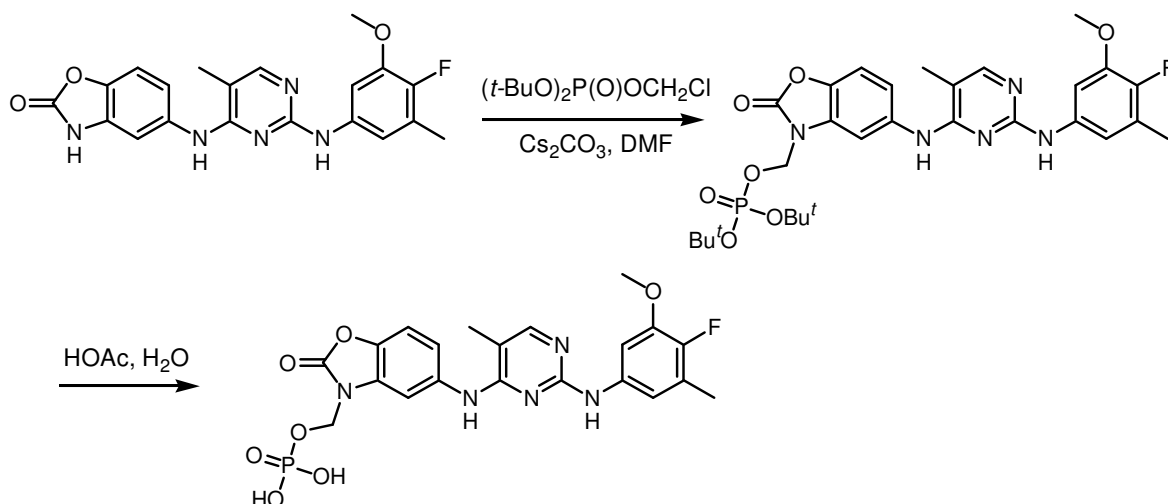
[000381] 4-Cloro-N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-2-pirimidino-amina (80 mg) e 5-amino-2(3H)-benzoxazolona (80 mg) foram dissolvidas em isopropanol (1 ml) e ácido trifluoroacético (5 gotas). A solução foi aquecida a 75°C durante a noite e depois diluída com amônia 2,0 M em metanol (10 ml). A mistura de reação foi sonificada e a precipitação foi separada por filtração, lavada com metanol, secada para dar N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 9,0$, 1 H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 147,88; LCMS: pureza: 99,86 %; MS (m/e): 380,21 (MH+). O composto da base livre foi convertido a um sal de besilato, composto I-146, e a um sal de sulfato, composto I-151.

Exemplo 5: Síntese dos Compostos do Pró medicamento

Exemplar

[000382] Os compostos do medicamento exemplar aqui divulgados foram sintetizados como ilustrado no Esquema (XI)

Esquema (XI)



[000383] Com referência ao Esquema (XI), uma suspensão em DMF trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (preparada como descrito no Exemplo 3) (40,38 g, 79 mmol) e Cs₂CO₃ (78,3 g, 238 mmol) foi agitado na temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, depois de 2,5 horas, clorometil fosfato de di-terc-butila (26,6 g, 103 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada na temperatura ambiente. Depois de 49 horas, pela LC-MS, a reação foi > 90 % completa (nota: devido à qualidade insuficiente do agente de alquilação deste lote, adicional ~ 7 g de clorometil fosfato de di-terc-butila foram adicionados). Com agitação, a mistura de reação foi vertida em 1,2 litro de H₂O, ppt formou-se e foi um pouco grumoso, mais 500 ml de H₂O foram adicionados para assegurar a formação do sólido não pegajoso. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água, e foi secado ainda sob alto vácuo. O composto (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de di-terc-butila foi obtido como um sólido marrom claro e foi usado diretamente na reação seguinte.

[000384] Ao (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de di-terc-butila bruto, foram adicionados HOAc (280 ml) e H₂O (70 ml), a solução

homogênea marrom clara resultante foi agitada a 65° C (nota: um ppt de cor mais clara foi formado entre 15 a 45 minutos). A reação foi monitorada pela LC-MS. Depois de 1 hora, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, o ppt foi coletado pela filtração, lavado com H₂O (~ 50 ml × 2). O produto de diidrogeno fosfato de (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila foi obtido como um sólido de cor bege rosado claro e foi usado diretamente na formação de sal.

[000385] Com agitação, a uma suspensão de H₂O (500 ml) de diidrogeno fosfato de (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila bruto, NaOH 1 N (aq., 163 ml, 163 mmol) foi adicionado às gotas em 15 minutos, com esfriamento em banho de gelo. remover o banho de gelo, adicionar mais H₂O até o volume final atingir ~ 1 litro. O sólido foi removido pela filtração através de um papel de filtro, lavado com H₂O. O sólido (~ 3 g) apareceu como uma mistura 1:1 de pró medicamento e composto precursor (I-105) que foi formado durante a hidrólise prévia da reação.). O filtrado foi coletado, e mais H₂O foi removido pela liofilização (~ 20 ml de H₂O deixado como gelo sólido). Com a agitação, i-PrOH (800 ml) foi adicionado ao sólido, a agitação foi continuada por 1 hora até que o sólido fosse uniformemente dispersado na solução. O sólido foi coletado pela filtração, lavado com i-PrOH (~ 100 ml × 3), e foi secado ainda sob alto vácuo. O composto de (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de dissódio foi obtido como um sólido de cor bege clara: 38,87 g (89 % de rendimento em 3 etapas, partindo do sal de TFA descrito acima); ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,63 (s, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1 H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 5,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,01 (br s, 3H), 1,99 (br s, 3H); LRMS (M⁻) m/z 504,12.

Exemplo 5: Compostos Sintetizados Exemplares

[000386] Os seguintes compostos foram fabricados em uma maneira similar aos exemplos acima ou pelos métodos aqui descritos ou conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Dados analíticos e/ou procedimento experimental exemplar para fabricar compostos selecionados seguem o seu nome abaixo.

I-1: sal de formiato de 5-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila

I-2: Sal de trifluoroacetato de 4-(4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-3: Sal de trifluoroacetato de 3-(4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-4: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-5: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-6: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-7: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-8: Sal de formiato de 5-(5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-9: 5-(5-cloro-2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-10: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-11: Sal de trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-12: 5-(5-cloro-2-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-13: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-14: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-difluorofenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-15: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-16: Sal de formiato de 5-(5-bromo-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-17: 5-[2-(3-Dimetilamino-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 13,0$, 2H), 7,82 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,3$, 16,0, 3H), 7,10 (d, $J = 8,7$, 1 H), 6,92 (t, $J = 8,3$, 1 H), 6,78 (t, $J = 8,0$, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 391 (M + H).

I-18: Sal de trifluoroacetato de 5-[5-etinil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona MS (ES) 386 (M + H).

I-19: 5-[2-(2-Fluoro-3-metóxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,26 - 7,06 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 5,6$, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 382 (M + H).

I-20: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-21: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-22: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-bromo-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-23: 5-(2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]-oxazol-2(3H)-ona

I-24: Sal de trifluoroacetato de 5-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,24 (s, 3H), 7,03 (t, $J = 8,1$, 1 H), 6,73 (d, $J = 8,1$, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,48 (d, $J = 8,2$, 1 H), 2,70 (s, 6H), 2,12 (s, 3H); ppm; MS (ES) 377 (M + H).

I-25: 5-[2-(4-Dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s br, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,9$, 2H), 7,34 (d, $J = 7,9$, 2H), 7,18 (d, $J = 9,0$, 1 H), 6,57 (d, $J = 9,0$, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 377 (M + H).

I-26: 5-[5-Metil-2-(metil-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzo-oxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,43 - 7,22 (m, 5H), 7,13 (t, $J = 7,1$, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,7$, 1 H), 3,37 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 348 (M + H).

I-27: 5-[2-(4-Bromo-2-fluoro-3-metóxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il-amino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,66 (t, $J = 8,5$, 1 H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,3$, 1 H), 3,77 (s, 2H), 2,06 (s, 2H) ppm; MS (ES) 460/462 (M + H).

I-28: 5-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 10,3$, 1 H), 7,51 (t, $J = 8,6$, 1 H), 7,38 - 7,02 (m, 4H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 430/432 (M + H).

I-29: Sal de trifluoroacetato de 5-[2-(2-fluoro-3-metóxi-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H

RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 7,9$, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,4$, 1 H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 396 (M + H).

I-30: {4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetaldeído ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,75 (q, $J = 8,9$, 3H), 7,28 (m, 2H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M + H).

I-31: 5-[2-(3-Etinil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzo-oxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 14,0$, 1 H), 7,68 (d, $J = 9,3$, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,6$, 1 H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,5$, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 358 (M + H).

I-32: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-metóxi-4-metilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-33: 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-34: 5-[2-(3-Amino-4-metóxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,6$, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,2$, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,71 (dd, $J = 2,3$, 8,6, 1 H), 6,57 (d, $J = 8,7$, 1 H), 3,66 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 379 (M + H).

I-35: Sal de trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,3$, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,97 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 6H) ppm; MS (ES) 379 (M + H).

I-36: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-37: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-38: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-39: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-fenilamino-pirimidino-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1 H), 9,97 (d, *J* = 30,6, 2H), 8,70 (d, *J* = 3,4, 1 H), 7,62 (s, 2H), 7,43 - 7,08 (m, *J* = 20,8, 5H), 6,96 (s, 1 H), 3,83 (s, *J* = 3,4, 3H), 3,40 (s, 2H) ppm; MS (ES) 378 (M + H).

I-40: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidino-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 4,8, 1 H), 7,49 - 7,19 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 6,95 (s, 1 H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 420 (M + H).

I-41: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-42: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-43: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-44: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4-metilfenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-45: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-46: 5-(5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-47: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-

(trifluorometil)fenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-48: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(2,4-difluoro-3-metóxi-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico MS (ES) 444 (M + H).

I-49: Sal de trifluoroacetato do ácido 4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,71 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 3,42 (s, 12H), 2,48 (s, 5H), 2,02 (s, 3H) ppm; MS (ES) 406 (M + H).

I-50: 5-[2-(2-Fluoro-3,4-dimetóxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino] -3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (d, $J = 5,3$, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,74 (d, $J = 9,2$, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 412 (M + H).

I-51: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-52: 5-(5-cloro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-53: 5-{2-[2-Fluoro-3-(2-metóxi-etóxi)-4-metil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,46 - 7,25 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,6$, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,5$, 1 H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M + H).

I-54: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(4-carbamoil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 8,86 - 8,62 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,69 (m, 2H), 7,32

(m, 3H), 3,84 (s, 3H) ppm; MS (ES) 421 (M + H).

I-55: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-Metóxi-5-trifluorometil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,51 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 473 (M + H).

I-56: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-Metóxi-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico MS (ES) 422 (M + H).

I-57: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1 H), 10,25 - 9,90 (m, 2H), 8,79 - 8,64 (m, 1 H), 7,81 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1 H), 3,83 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435 (M + H).

I-58: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 9,98 - 9,66 (m, 1 H), 8,68 (d, $J = 2,8$, 1 H), 7,44 - 7,01 (m, $J = 37,0$, 5H), 3,81 (d, $J = 2,7$, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M + H).

I-59: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-metóxi-4,5-dimetil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino -5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 9,89 - 9,68 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,44 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (s, 1 H), 7,06 - 6,86 (m, 1 H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436 (M + H).

I-60: Sal de trifluoroacetato de 4-(5-nitro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-61: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-62: 5-(2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-63: 5-[5-Hidroximetil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 - 11,40 (m, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 15,4, 3\text{H}$), 5,12 (t, $J = 5,6, 1\text{H}$), 4,43 (d, $J = 5,3, 2\text{H}$), 2,48 (d, $J = 1,7, 6\text{H}$), 2,01 (s, 3H) ppm; MS (ES) 392 (M + H).

I-64: Sal de trifluoroacetato de 2,6-dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrila ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1 H), 10,47 - 9,99 (m, 1 H), 9,55 - 9,23 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,33 (s, 2H), 7,29 - 7,07 (m, 1 H), 2,15 (s, 6H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 387 (M + H).

I-65: Sal de trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3-vinil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,40 - 7,04 (m, 5H), 6,37 (dd, $J = 10,9, 17,6, 1\text{H}$), 5,50 (d, $J = 17,7, 1\text{H}$), 5,09 (d, $J = 10,9, 1\text{H}$), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 360 (M + H).

I-66: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-67: 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metóxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-a

I-68: Sal de trifluoroacetato de 5-[2-(4-etil-2-fluoro-3-metóxi-

fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1 H), 10,11 - 9,84 (m, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,94 - 7,79 (m, 1 H), 7,34 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 8,6$, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (dd, $J = 6,6$, 14,2, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,10 (t, $J = 7,5$, 2H) ppm; MS (ES) 410 (M + H).

I-69: Sal de trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrila]

I-70: 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrila

I-71: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-etil-2-fluoro-3-metoxifenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-72: Sal de trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrila

I-73: Sal de trifluoroacetato de 3-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrila

I-74: Sal de trifluoroacetato de 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidino-5-carboxilato de metila

I-75: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-76: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-77: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-78: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metóxi-etóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-

ona

I-79: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-80: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-81: Sal de trifluoroacetato 5-(5-(hidroximetil)-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-82: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-83: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetil-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-84: Sal de formiato de 5-(2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-85: Sal de formiato de 5-(2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-86: Sal de formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-87: Sal de formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-88: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-(benzo-[d][1,3]dioxol-6-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{28}H_{25}N_5O_4$. MS (ESI) m/z 496,27 ($M + 1$)⁺.

I-89: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((dimetilamino)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{24}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 433,19 ($M + 1$)⁺.

I-90: Sal de ditrifluoroacetato de 7-((dietilamino)metil)-5-(2-

(3,4,5-trimetil-fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{26}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 461,24 ($M + 1$)⁺.

I-91: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((pirrolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{26}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 459,23 ($M + 1$)⁺.

I-92: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{27}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 473,22 ($M + 1$)⁺. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H, NH), 8,41 (s, 1 H, NH), 7,84 (s, 1 H, ArH), 7,31 (s, 1 H, ArH), 7,21 (s, 3H, ArH), 3,32 (s, 2H, CH_2), 2,52 (m, 4H, 2 CH_2), 2,06 (s, 3H, CH_3), 1,96 (s, 9H, 3 CH_3), 1,53 (m, 4H, 3 CH_2).

I-93: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{27}H_{33}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 488,25 ($M + 1$)⁺. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1 H, NH), 8,34 (s, 1 H, NH), 7,81 (s, 1 H, ArH), 7,27 (s, 1 H, ArH), 7,21 (s, 2H, ArH), 7,10 (s, 1 H, ArH), 3,53 (s, 2H, CH_2), 2,43 (m, 8H, 4 CH_2), 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,95 (s, 9H, 3 CH_3).

I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-7-il)metil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila $C_{31}H_{39}N_7O_4$. MS (ESI) m/z 574,36 ($M + 1$)⁺.

I-95: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((piperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{26}H_{31}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 474,45 ($M + 1$)⁺.

I-96: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((E)-3-cloroprop-1-enil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{24}H_{24}ClN_5O_2$. MS (ESI) m/z 450,17 ($M + 1$)⁺.

I-97: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-((dietilamino)metil)-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

$C_{25}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 447,41 ($M + 1$)⁺.

I-98: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{25}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 445,42 ($M + 1$)⁺. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,88 (s, 1 H, NH), 8,89 (s, 1 H, NH), 7,85 (s, 1 H, ArH), 7,30 (m, 3H, ArH), 7,16 (m, 2H, ArH), 3,55 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 6H, 2CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃), 1,77 (m, 4H, 2CH₂).

I-99: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((piperidin-1-il)metil)pirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{26}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 459,44 ($M + 1$)⁺. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H, NH), 7,85 (s, 1 H, NH), 7,30-7,20 (m, 6H, ArH), 3,32 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 6H, 2CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃), 1,57 (m, 4H, 2CH₂), 1,46 (m, 4H, 2CH₂).

I-100: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{26}H_{31}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 474,48 ($M + 1$)⁺.

I-101: 5-(2-(3,4-diethóxi-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona $C_{22}H_{22}FN_5O_4$. MS (ESI) m/z 440,23 ($M + 1$)⁺. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1 H, NH), 7,85 (m, br, 2H, 2NH), 7,77 (s, 1 H, ArH), 7,32 (m, 1H, ArH), 7,21 (m, 2H, ArH), 7,09 (d, $J = 10,0$, 1H, ArH), 6,74 (d, $J = 10,0$, 1H, ArH), 4,03 (q, $J = 6,7$, 2H, CH₂), 3,94 (q, $J = 6,7$, 2H, CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,32 (t, $J = 6,7$, 3H, CH₃), 1,19 (t, $J = 6,7$, 3H, CH₃).

I-102: 5-(2-(2-fluoro-3,4-d₆-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-103: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-ethóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-104: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-ethóxi-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo [d]oxazol-2(3H)-ona

I-105: 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-106: Sal do ácido metanossulfônico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (br s, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 6,97 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,92 (br d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 3,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,14.

I-107: Sal do ácido benzenossulfônico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (br s, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,96 (br d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,91 (br d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,15.

I-108: Sal do ácido benzenossulfônico de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,66 (br d, $J = 3,3$, 1 H), 7,63 (br d, $J = 1,5$, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,28 (m, 2H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 392,26.

I-109: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,06 (br s, 1 H), 11,73 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 410,09.

I-110: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-111: Sal de trifluoroacetato 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414,05.

I-112: Sal de trifluoroacetato de 7-fluoro-5-(5-fluoro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 13,0$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414,05.

I-113: 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1 H), 3,56 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 392,09.

I-114: Sal do ácido sulfúrico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,31 (s, 3H), 7,08 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,05 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,64 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,06.

I-115: (5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de dissódio ^1H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,61 (s, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,95 (br s, 6H), 1,93 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 500,22.

I-116: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-hidróxi-5-metilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (br s, 1 H), 10,27 (br s, 1 H), 9,85 (br s, 1 H), 9,76 (br s, 1 H), 7,89 (br s, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 382,27.

I-117: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-hidróxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1 H), 10,21 - 10,08 (m, 1 H), 9,77 (br s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 6,85 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 378,06.

I-118: Sal de diidrogeno fosfato de cálcio de (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila

I-119: 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-120: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-metóxi-4-metilfenil-amino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,20, (s, 1 H), 7,19 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); LCMS (m/z): 396 (MH^+).

I-121: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-fluoro-5-metóxi-4-metil-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-122: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-5-metóxi-4-metil-fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 6,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,49 (s, 3H), 2,12 (s,

3H), 2,10 (s, 3H); LCMS (m/z) : 396 (MH⁺).

I-123: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metóxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-124: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-cloro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 7,09 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,58 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS (m/z) : 412 (MH⁺).

I-125: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,48 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 6H); LCMS (m/z) : 406 (MH⁺).

I-126: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,98 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); LCMS (m/z) : 390 (MH⁺).

I-127: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,55 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LCMS (m/z) : 410 (MH⁺).

I-128: 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzoato de etila ¹H RMN (300

MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,32 - 7,13 (m, 5H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (m/z) : 450 (MH^+).

I-129: Sal de trifluoroacetato do álcool 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 6,93 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,46 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS (m/z) : 408 (MH^+).

I-130: Sal de arginina de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (br, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,52 (s, 2H), 7,38 (br, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 5,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,04 (q, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); LCMS: pureza: 91,62 %; MS (m/e): 486,33 (MH^+).

I-131: Sal do ácido benzenossulfônico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 9H); LCMS: pureza: 95,77 %; MS (m/e): 376,39 (MH^+).

I-132: Sal de tris de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,43 (br, 1 H), 9,14 (br, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,59 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,44 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,81 %; MS (m/e): 486,30 (MH^+).

I-133: N4-{3-[2-(N,N-dimetilamino)etóxfosfiniloximetil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidino-diamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (br, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,35 (br, 1 H), 7,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 7,14 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,97 %; MS (m/e): 557,40 (MH+).

I-134: N4-{3-bis[2-(N,N-dimetilamino)etóxfosfiniloximetil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidino-diamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,20 (br, 1 H), 8,86 (br, 1 H), 8,50 (br, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,38 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 5,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,08 (br, 2H), 3,52 (br, 4H), 3,01 (s, 8H), 2,14 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS: pureza: 98,27 %; MS (m/e): 628,63 (MH+).

I-135: Sal do ácido pamóico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1 H), 9,11 (br, 1 H), 8,77 (br, 1 H), 8,39 (s, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 7,14 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,99 (s, 3H); LCMS: pureza: 95,55 %; MS (m/e): 376,37 (MH+).

I-136: Sal de dipotássio de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1 H), 7,64 (s, 2H), 7,18 (br, 4H), 5,39 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS: pureza: 99,19 %; MS (m/e): 486,38 (MH+).

I-137: Sal do ácido metanossulfônico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 9H); LCMS: pureza: 99,23 %; MS

(m/e): 376,24 (MH+).

I-138: N2-(3,5-dimetil-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (br, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,24 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); LCMS: pureza: 99,74 %; MS (m/e): 420,27 (MH+).

I-139: N2-etil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,28 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 3,71 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); LCMS: pureza: 93,99 %; MS (m/e): 404,33 (MH+).

I-140: N2-(4-carbóxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (500 mg) foi colocada em suspensão em metanol (5 ml). HCl 4,0 M em dioxano (1,0 ml) foi adicionado. A solução foi aquecida a 40°C por 2 horas e 50°C por 6 horas. A solução foi evaporada e diluída com água (10 ml). O NaHCO₃ foi adicionado à solução até o pH 3. A precipitação foi separada por filtração e lavada com água, secada para dar o ácido desejado (440 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,22 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 6H); LCMS: pureza: 99,92 %; MS (m/e): 406,32 (MH+).

I-141: N2-(4-benziloxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1 H), 9,86 (br, 1 H), 9,50 (br, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,41 - 7,29 (m, 6H), 7,20 (s, 1 H), 7,14 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 496,33 (MH+).

I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-

oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina A N2-(4-carbóxi-3,5-dimetil)-fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (440 mg), foi adicionado BH3 (1,0 M em THF, 4 ml). A mistura foi agitada a 0°C até a temperatura ambiente durante a noite, depois extinta com metanol (10 ml) e HCl 4,0 M em dioxano foi adicionado até o pH 7. A solução de reação foi evaporada e purificada pela cromatografia de coluna (metanol em diclorometano = 0 a 30 % em 30 minutos) para dar o álcool benzílico desejado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,23 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (t, 1 H), 4,34 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,06 (s, 3H); LCMS: pureza: 88,12 %; MS (m/e): 392,20 (MH+).

I-143: N2-(3,5-dimetil-4-metoximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina N2-(3,5-dimetil-4-hidróxi-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina foi dissolvida em metanol e tratada com HCl 1,0 M em dioxano (0,1 ml). A solução foi evaporada e purificada pela cromatografia de coluna (metanol em diclorometano = 0 a 30 % em 30 minutos) para dar o éter benzil metílico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1 H), 4,26 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,07 (s, 9H); LCMS: pureza: 85,20 %; MS (m/e): 406,25 (MH+).

I-144: Ácido 2,3-dimetil-benzóico N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (1 g) e K₂CO₃ (1,1 g, 1,2 eq.) foram colocados em suspensão em DMF (10 ml). À mistura de reação, foi adicionado iodometano (0,5 ml, 1,2 eq.). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, depois diluída com água (80 ml). A solução foi extraída com acetato de etila (80 ml) e evaporada para dar o éster metílico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

[000387] 2,3-dimetilbenzoato de metila foi dissolvido em ácido sulfônico concentrado (10 ml). O KNO_3 (808 mg, 1,2 eq.) foi adicionado à solução a 0°C, depois aquecido lentamente até a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com água (80 ml), extraída com acetato de etila (2 x 80 ml). As camadas orgânicas foram evaporadas para dar a mistura de éster e ácidos nitrados (1:1). A mistura foi redissolvida em DMF (10 ml). O K_2CO_3 (1,1 g) e iodoetano (0,5 ml) foram adicionados à solução. A reação foi agitada na temperatura ambiente por três dias, depois diluída com água (80 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (3 x 80 ml) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna (EtOAc em hexanos = 0 a 30 % em 45 minutos) para dar éster de nitrobenzoato desejado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

[000388] 2,3-dimetil-5-nitrobenzoato de metila foi dissolvido em metanol e carregado com 10 % de Pd-C. A mistura foi reagida sob hidrogênio em 40 psi (276 kPa) por uma hora. O catalisador foi separado por filtração em celite, lavado com metanol e evaporado para dar anilina (500 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

[000389] 2-Cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinoamina (500 mg) e 5-amino-2,3-dimetilbenzoato de metila (500 mg) foram colocados em suspensão em isopropanol (5 ml) e TFA (20 gotas). A solução foi aquecida a 100°C durante a noite em um tubo selado, depois esfriada até a temperatura ambiente. A LCMS mostrou a conversão completa do produto. A solução de reação foi diluída com NH_3 2,0 M em metanol (10 ml). A solução foi sonificada. A precipitação foi separada por filtração e lavada com metanol (50 ml) até que a solução filtrada vire para incolor, secada para dar o produto desejado (630 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ

11,55 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,93 %; MS (m/e): 420,38 (MH+).

I-145: N2-(3-carbóxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina N2-(3,4-dimetil-5-metoxycarbonil)-fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (500 mg) foi colocada em suspensão em THF (6 ml). À mistura de reação, foi adicionada a solução aquosa 1,0 M (6 ml). A reação foi aquecida a 60°C por duas horas, depois diluída com metanol (10 ml) e neutralizada com solução aquosa 1 M de HCl até o pH em torno de 6. A mistura de reação foi evaporada e depois diluída com água (20 ml). O precipitado foi coletado pela filtração e lavado com água, secado para dar o ácido desejado (420 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,84 %; MS (m/e): 406,23 (MH+).

I-146: Sal do ácido benzenossulfônico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,57 (dd, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 6H); LCMS: pureza: 97,04 %; MS (m/e): 380,24 (MH+).

I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina N2-(3-carbóxi-4,5-dimetil)-fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (270 mg) foi colocado em suspensão em THF anidro (2ml), depois BH3 (1,0 M em THF, 2 ml) foi adicionado à reação. A mistura

foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias, depois extinta com metanol (10 ml) e HCl em dioxano (1,0 M, 3 gotas). A solução de reação foi evaporada e purificada pela cromatografia de coluna (metanol em diclorometano = 0 a 30 % em 30 minutos) para dar o álcool benzílico desejado (150 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,90 (t, 1 H), 4,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); LCMS: pureza: 88,60 %; MS (m/e): 392,24 (MH+).

I-148: N2-(4-n-butil-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1 H), 9,52 (br, 2H), 7,71 (s, 1 H), 7,24 - 7,04 (m, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,28 (m, 4H), 0,80 (m, 3H); LCMS: pureza: 81,74 %; MS (m/e): 390,19 (MH+).

I-149: N2-(4-bromo-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,43 (s, 2H), 7,27 (s, 1 H), 7,24 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,80 %; MS (m/e): 442,13 (MH+).

[000390] I-150: N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

3,5-Dimetilanilina (3 g) foi dissolvida em diclorometano (50 ml). À solução de reação, foi adicionado anidrido trifluoroacético (4,8 ml, 1,4 eq.) em banho-maria. Depois a reação foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos, bromo (1,27 ml, 1 eq) foi adicionado lentamente em banho-maria. A reação foi agitada na temperatura ambiente por três horas, e depois extinta com 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml). A solução foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram secadas em MgSO_4 .

Depois a mesma foi tratada com o carvão vegetal ativado, filtrada e evaporada. O resíduo foi cristalizado a partir do diclorometano e hexanos para dar N1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,2 g, 84 % em duas etapas). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (br, 1 H), 7,46 (s, 2H), 2,34 (s, 6H).

[000391] N1-(4-Bromo-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3 g) foi dissolvida em THF (50 ml). A -78°C , MeLi em éter (1,6 M, 8,9 ml, 1,4 eq.) foi adicionado à solução e agitado por 5 minutos. Depois s-BuLi em cicloexanos (1,4 M, 10 ml, 1,4 eq.) foi adicionado e agitado por 5 minutos. O anidrido Boc (4 g, 1,8 eq.) foi depois adicionado a -78°C . A solução de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 3,5 horas. A reação foi extinta com água (100 ml). A solução foi extraída com diclorometano (2 x 100 ml). As camadas orgânicas foram evaporadas e purificadas pela cromatografia de coluna (EtOAc em hexanos = 0 a 50 % em 45 minutos) para dar o éster terc-butílico desejado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,22 (s, 1 H), 7,35 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 89,51.

[000392] N1-[4-(terc-butóxi)carbonil-3,5-dimetilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida foi dissolvida em metanol (50 ml) e solução aquosa de NaOH (1,0 N, 50 ml). A solução foi aquecida a 60°C por uma hora e na temperatura ambiente durante a noite. A mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml), evaporada, purificada pela cromatografia de coluna (EtOAc em hexanos = 0 a 50 % em 45 minutos) para dar a anilina desejada. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,17 (s, 2H), 5,22 (br, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

[000393] 2-Cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinoamina (500 mg) e 4-amino-2,6-dimetilbenzoato de terc-butila (500 mg) foram colocados em suspensão em isopropanol (5 ml) e TFA (15 gotas). A solução foi aquecida a 100°C durante a noite em um tubo selado, depois

esfriado até a temperatura ambiente. A LCMS mostrou a conversão completa do produto. A solução de reação foi diluída com NH_3 2,0 M em metanol (20 ml). A solução foi sonificada. A precipitação foi separada por filtração e lavada com metanol (50 ml) até que a solução filtrada viro para incolor, secada para dar o produto desejado (560 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (br, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,30 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); LCMS: pureza: 91,21 %; MS (m/e): 462,28 (MH+).

I-151: Sal do ácido sulfúrico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 9,41 (br, 1 H), 9,09 (br, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); LCMS: pureza: 98,02 %; MS (m/e): 380,26 (MH+).

I-152: N2-(3-carbóxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1 H), 9,92 (br, 1 H), 9,50 (br, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,23 (s, 2H), 7,19 (s, 1 H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 99,90 %; MS (m/e): 392,28 (MH+).

I-153: N2-(4-fluoro-3-metoxicarbonil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,88 (m, 2H), 7,79 (dd, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 140,96; LCMS: pureza: 97,45 %; MS (m/e): 424,28 (MH+).

I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,19 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 4,42 (s, 2H),

2,13 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 144,80; LCMS: pureza: 90,56 %; MS (m/e): 396,31 (MH+).

I-155: N2-(3-carbóxi-4-fluoro-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1 H), 9,46 (br, 1 H), 8,84 (br, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,72 (t, 2H), 7,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); LCMS: pureza: 94,88 %; MS (m/e): 410,21 (MH+).

I-156: Sal do ácido clorídrico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 9H); LCMS: pureza: 98,50 %; MS (m/e): 376,19 (MH+).

I-157: Sal de formiato de 5-(2-(4-acetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-158: Sal de formiato de 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-159: Sal de formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo-[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-160: Sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-propilbenzamida

I-161: Sal de formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzo[d]oxazol-5-ilamino) pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-162: Sal de formiato de N-etil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]-oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-163: Sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-isopropilbenzamida

I-164: N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxibenzamida Sal de formiato

I-165: Sal de formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida

I-166: Sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida

I-167: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,58 (s, 3H);); LRMS (M+) m/z 429,97.

I-168: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 8,19 - 8,15 (m, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,32 (s, 3H);); LRMS (M+) m/z 433,94.

I-169: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,35 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 3,01 - 2,98 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 441,03.

I-170: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,05 - 8,01 (m, 1 H), 7,42 -

7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,99.

I-171: Sal de trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-metil-2-oxo-2,3-diidro-benzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzenosulfonamida ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,05 - 8,01 (m, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,99.

I-172: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d] oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 8,20 - 8,18 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,10 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 3,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 429,94.

I-173: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d] oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447,95.

I-174: Sal de trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzenosulfonamida ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 8,16 (br s, 1 H), 8,02 (ddd, $J = 7,7, 3,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 13,1, 1,8$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,40 (ddd, $J = 7,6, 3,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,28 (m, 3H); LRMS (M+) m/z 434,89.

I-175: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3- d_3 -metóxi-5-metilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN

(300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 2,16 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 385,07.

I-176: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(trifluorometil)-5-metoxifenil-amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 8,19 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,62 (br s, 2H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450,06.

I-177: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,08.

I-178: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metóxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,20 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,08.

I-179: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 13,0$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,09 - 7,08 (m, 2H), 6,40 (s, 1 H), 3,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,07.

I-180: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metóxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-

2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,17 (br d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 13,0$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (br s, 1 H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,08.

I-181: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenil-amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,01.

I-182: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,16 (br d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 412,04.

I-183: 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona sal de trifluoroacetato ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426,08.

I-184: 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona sal de trifluoroacetato de ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,19 (br d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,12 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,04.

I-185: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,18 (br d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 432,17.

I-186: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(4-(2-morfolinoetóxi)-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 4,07 - 3,57 (m, 10H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 495,11.

I-187: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 7,28 (br s, 2H), 7,24 (br s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,20 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 384,03.

I-188: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 398,06.

I-189: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,19 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,24 (br s, 1 H), 2,15 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 402,03.

I-190: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-

metilfenil-amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1 H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H); LRMS (M+) m/z 414,05.

I-191: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenil-amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 13,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,18 (br d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H); LRMS (M+) m/z 418,02.

I-192: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 3,90 (br s, 3H), 2,22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 418,08.

I-193: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,94 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,15 (t, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 7,33 (br dd, $J = 14,3, 8,7$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H); 422,04.

I-194: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetóxi-4-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,01 (br s, 2H), 3,61 (s, 6H), 1,95 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 412,40.

I-195: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-

dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 3,61 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 396,21.

I-196: Sal de formiato de 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS (m/z) : 368 (MH+).

I-197: Sal de formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,98 (t, $J = 61,4, 49,4$ Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,77 (s, 3H); LCMS (m/z) : 418 (MH+).

I-198: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1 H), 9,44 (s, 2H), 8,13 (s, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,79 (t, $J = 57,0$ Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,65 (s, 3H); LCMS (m/z) : 418 (MH+).

I-199: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 6,52 (s, 1 H), 5,21 (d, $J = 47,7$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H); LCMS (m/z) : 400 (MH+).

I-200: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-

5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,79 (dt, $J = 13,6$, 6,7 Hz, 1 H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); LCMS (m/z) : 380 (MH+).

I-201: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-terc-butilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS (m/z) : 394 (MH+).

I-202: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(p-tolilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,22 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H); LCMS (m/z) : 352 (MH+).

I-203: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,58 (s, 2H), 8,08 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z) : 429 (MH+).

I-204: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 2,13 (s, 3H); LCMS (m/z) : 429 (MH+).

I-205: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1 H), 9,50 (s, 2H), 8,67 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1 H),

8,03 (s, 1 H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) : 433 (MH+).

I-206: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,47 (s, 1 H), 9,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,63 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1 H), 7,55 - 7,48 (m, 1 H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) : 433 (MH+).

I-207: Sal de formiato de 5-(2-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,56 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,16 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H); LCMS (m/z) : 445 (MH+).

I-208: Sal de formiato de 5-(2-(4-metóxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H); LCMS (m/z) : 445 (MH+).

I-209: Sal de formiato de 5-(2-(4-metóxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 6,99 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS (m/z) : 445 (MH+).

I-210: 5-fluoro-N2-[3-(1-hidróxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300

MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 3,9$, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,7$, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,47 (dd, $J = 2,1$, 8,7, 1 H), 7,34 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,19 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,1$, 1 H), 6,77 (br, 1 H), 4,93 (q, $J = 6,9$, 1 H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 92,49 (d, $J = 9$); LCMS: pureza: 98,08 %; MS (m/e): 436,14 (MH+).

I-211: 5-fluoro-N2-(3-metóxi-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (br, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 3,9$, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,7$, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,7$, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,68 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 76,96, - 179,03; LCMS: pureza: 96,31 %; MS (m/e): 436,20 (MH+).

I-212: 5-fluoro-N2-(4-metóxi-3-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 3,6$, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 9,3$, 1 H), 7,40 (d, $J = 9,0$, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,7$, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,7$, 1 H), 3,79 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 76,38, - 180,13; LCMS: pureza: 98,02 %; MS (m/e): 436,19 (MH+).

I-213: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetóxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 3,6$, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,18 (d, $J = 8,7$, 1 H), 6,83 (d, $J = 8,4$, 1 H), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (m, 1 H), 0,60 (q, $J = 5,7$, 2H), 0,45 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 180,69; LCMS: pureza: 83,84 %; MS (m/e): 481,23 (MH+).

I-214: 5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ

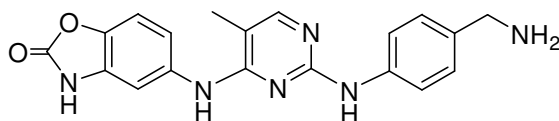
9,98 (br, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,04 (d, $J = 3,6$, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,7$, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, $J = 8,7$, 1 H), 2,05 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 181,06; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 380,13 (MH+).

I-215: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,27 (br, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 3,9$, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 9,0$, 1 H), 2,04(s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 119,33, - 180,66; LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 384,10 (MH+).

I-216: Sal de lisina de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,44 (br, 1 H), 9,11 (br, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,598 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,10 (t, 1 H), 2,65 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,41 (m, 4H); LCMS: pureza: 92,76 %; MS (m/e): 486,33 (MH+).

I-217: N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (br, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 6,3$, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,73 %; MS (m/e): 376,27 (M + H).

I-220: 5-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo-[d]oxazol-2(3H)-ona

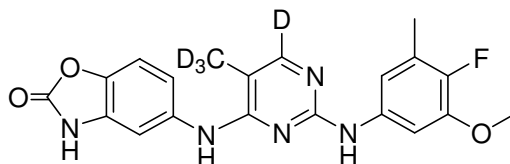


MS (ES) 363 (M + H), 361 (M - H).

[000394] Os compostos deuterados foram preparados no geral como

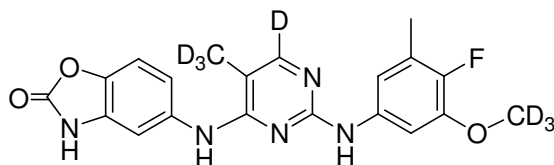
estabelecido acima, e ainda como segue. d4-Timina (3,00 g, 23,1 mmol) foi colocada em um vaso de pressão e POCl₃ (25 ml) foi adicionado. A suspensão branca foi aquecida por 3 horas a 130° C. Depois de aproximadamente 1 hora a suspensão tornou-se uma solução clara. A reação foi depois extinta vertendo-se lentamente a mistura de reação em um béquer que contém gelo moído. A fase aquosa foi depois extraída com DCM (3 x 50 ml) e secada em MgSO₄. Depois da evaporação dos solventes o produto de reação foi obtido como um sólido branco (3,72 g, 96 %). Os inibidores de JAK foram preparados pela sequência padrão de 1ª reação de S_NAr a reação com o carbamato de anilina de LHS e 2ª reação de S_NAr com a anilina de RHS ou d3-anilina (as anilinas deuteradas foram preparadas do mesmo modo como as anilinas não deuteradas usando CD₃I ao invés de MeI).

I-221: 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



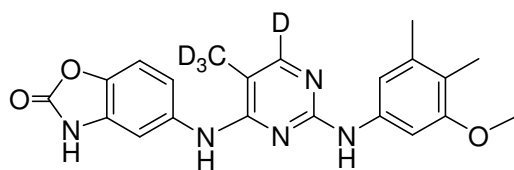
MS (ES) 400 (M + H), 398 (M - H).

I-222: 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-tri-deuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



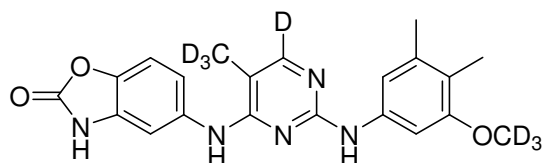
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 7,37 - 7,13 (m, 3H), 6,88 (ddd, *J* = 7,6, 6,5, 2,0 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H); MS (ES) 403 (M + H), 401 (M - H).

I-223: 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



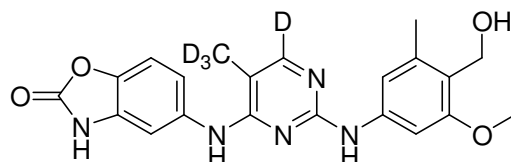
MS (ES) 396 (M + H), 394 (M - H).

I-224: 5-(2-(3-trideuterometóxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideutero-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



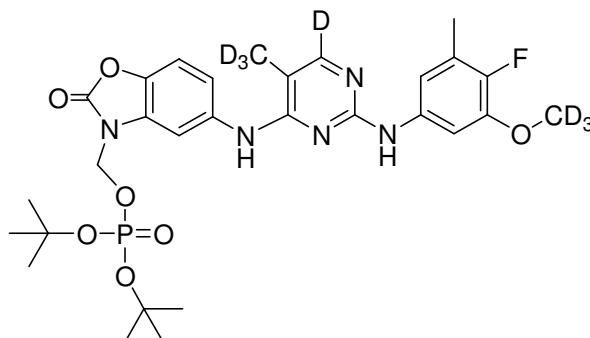
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 7,24 (m, 3H), 6,82 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 1,97 (s, 6H); MS (ES) 399 (M + H), 397 (M - H).

I-225: 5-(2-(4-(hidroximetil)-3-metóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideutero-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,33 (m, 2H), 7,26 - 7,02 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s br, 1 H), 3,50 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ES) 412 (M + H), 410 (M - H).

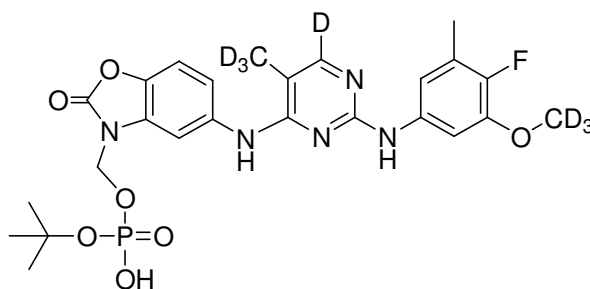
I-226: di-terc-butil fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenil-amino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo-[d]oxazol-3(2H)-il)metila



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,58

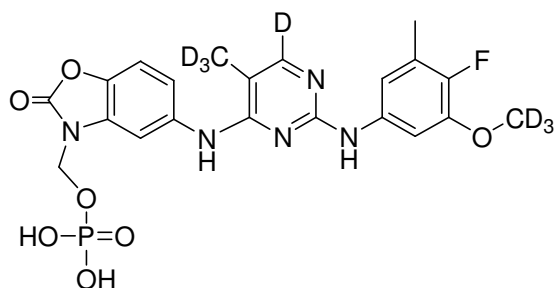
(d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,40 (s, 18H); MS (ES) 625 (M + H), 623 (M - H).

I-227: terc-butil hidrogeno fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]-oxazol-3(2H)-il)metila



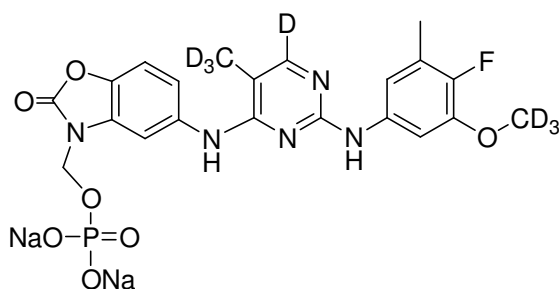
MS (ES) 569 (M + H), 567 (M - H).

I-228: diidrogeno fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenil-amino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila



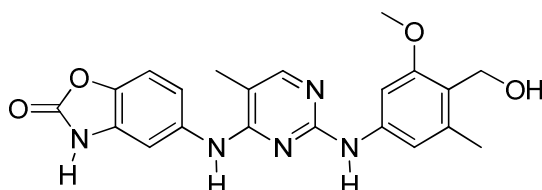
MS (ES) 513 (M + H), 511 (M - H).

I-229: (5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de di-sódio



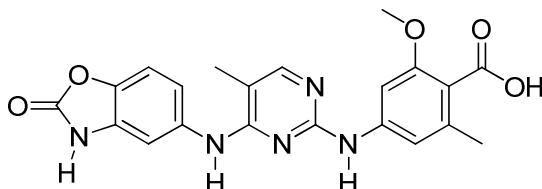
^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,82 (s, 3H); MS (ES) 513 (M + H), 511 (M - H).

I-230: Álcool 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzílico



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,36 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS (m/z) : 408,4 (MH^+).

I-231: Ácido 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzóico



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,71 (br s, 1 H), 11,71 (s, 1 H), 9,74 (br s, 1 H), 9,26 (br s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,27 (s, 3H), 7,06 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 3,55 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). LCMS (m/z) : 422,2 (MH^+).

II-1: Sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetraidroiso-quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-2: Sal de diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo[7]annulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]-oxazol-2(3H)-ona

II-3: Sal de diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-4: Sal de formiato de (Z)-5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,6-tetraidro-benzo[c]azocin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-5: Sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(5-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo-[7]annulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-6: Sal de trifluoroacetato de 5-(2-(naftalen-2-ilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-7: Sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(Naftalen-2-ilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1 H), 10,29 - 10,14 (m, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,01 - 7,83 (m, 1 H), 7,76 (s, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 1 H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 7,25 - 6,99 (m, 1 H), 3,85 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428 (M + H).

II-8: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-diidro-isobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (br, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2H), 2,10 (s, 3H); LCMS: pureza: 88,61 %; MS (m/e): 390,40 (MH+).

II-9: N2-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,42 (br, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,34 %; MS (m/e): 376,30

(MH+).

II-10: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-diidro-isobenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 10,04 (br, 1 H), 8,98 (br, 1 H), 7,95 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 81,74 %; MS (m/e): 390,19 (MH+).

II-11: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-diidro-2H-isoindol-6-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (br, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,24 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS: pureza: 100 %; MS (m/e): 389,21 (MH+).

II-12: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-diidro-7-metilisobenzofuran-4-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1 H), 9,73 (br, 1 H), 9,53 (br, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,14 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS: pureza: 90,64 %; MS (m/e): 404,26 (MH+).

II-13: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-diidro-4-metilisobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1 H), 9,96 (br, 1 H), 9,37 (br, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,52 %; MS (m/e): 404,29 (MH+).

II-14: N2-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,84 (s, 2H), 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,43 %; MS (m/e): 363,38 (MH+).

II-15: N2-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,89 (m, 1 H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 95,84 %; MS (m/e): 363,39 (MH+).

II-16: N2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 1 H), 2,17 (s, 3H); LCMS: pureza: 86,13 %; MS (m/e): 374,36 (MH+).

II-17: N2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1 H), 10,16 (br, 1 H), 9,11 (br, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,10 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,39 %; MS (m/e): 365,35 (MH+).

II-18: 5-metil-N2-(2-metilpiridin-4-il)-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,93 (br, 1 H), 7,71 (br, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 98,95 %; MS (m/e): 349,35 (MH+).

II-19: N2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,62 (br, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 99,04 %; MS (m/e): 363,37 (MH+).

II-20: N2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,71 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 1 H), 6,60

(d, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LCMS: pureza: 90,96 %; MS (m/e): 365,34 (MH+).

II-21: N2-(5,6-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1 H), 11,14 (br, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 98,29 %; MS (m/e): 363,35 (MH+).

II-22: N2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,30 (s, 2H), 6,53 (br, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS: pureza: 78,01 %; MS (m/e): 374,32 (MH+).

II-23: Sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[c]-azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-24: Sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-2,3-diidro-1H-benzo-[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-25: Sal de formiato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2H); LCMS (*m/z*) : 409 (MH+).

II-26: Sal de trifluoroacetato de 6-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3,4-diidroquinolin-2(1H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,23

(d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 2,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); LCMS (m/z) : 407 (MH⁺).

II-27: Sal de trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-diidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H) -ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 2,48 - 2,44 (m, 2H, sobreposto com o pico de DMSO), 2,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,98 (dd, $J = 13,5, 6,7$ Hz, 2H); LCMS (m/z) : 421 (MH⁺).

II-28: Sal de trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-diidro-1-metil-1H-benzo[b]-azepin-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,32 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 3,15 (s, 3H), 2,40 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,93 (dd, $J = 13,5, 7,1$ Hz, 2H); LCMS (m/z) : 435 (MH⁺).

II-29: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-metil-2-(2-morfolinopiridin-4-il-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,31 (br s, 2H), 7,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,63 (m, 4H), 3,25 - 3,22 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M⁺) m/z 419,98.

II-30: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-morfolinopiridin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 3,32 - 3,30 (m, 4H); LRMS (M⁺) m/z 423,96.

II-31: Sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-metil-2-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (br s, 1 H), 10,92 (s, 1 H), 8,87 (br s, 1 H), 8,46 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 2,22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 335,03.

Exemplo 6: Sal do Ácido Xinafóico

[000395] Exemplo Preparativo: O exemplo que segue ilustra a preparação de um sal de xinafoato de uma 2,4-pirimidinodiamina aqui descrita. Uma suspensão de uma 2,4-pirimidinodiamina como aqui descrita (1 equiv) em um solvente cetônico (cerca de 20 ml de solvente/g de 2,4-pirimidinodiamina, por exemplo MEK), é aquecida entre cerca de 50° C e cerca de 60° C. Água (cerca de 1 ml de água/g de 2,4-pirimidinodiamina) é adicionada, resultando em uma solução. A solução pode ser passada por um filtro para clarificação se necessária. A solução é mantida entre cerca de 50° C e cerca de 60° C por entre cerca de 30 minutos e cerca de 1,5 hora. Uma solução homogênea de ácido 1-hidróxi-2-naftóico (1,1 equiv) em um solvente de cetona (cerca de 4 ml solvente/g de ácido naftóico, por exemplo MEK) é adicionado que resulta na precipitação de um sólido depois entre cerca de 5 minutos e 15 minutos. A reação é esfriada até a temperatura ambiente, agitada por entre cerca de 15 h e cerca de 20 horas, e depois esfriada entre cerca de 0° C e cerca de 10° C por entre cerca de 1 h e cerca de 2 horas. O sal do ácido xinafóico precipitado é depois filtrado e coletado. O sólido filtrado é lavado, por exemplo duas vezes com um solvente cetônico (cerca de 2 ml/g, por exemplo MEK) e secado sob a pressão reduzida entre cerca de 40° C e cerca de 60° C, por entre cerca de 10 h e cerca de 20 horas. O sal do ácido xinafóico é o processado de maneira apropriada, por exemplo, micronizado e formulado como aqui descrito, por exemplo, em uma formulação para a administração pela inalação. Em uma forma de realização particular, o composto I-217 é a

2,4-pirimidinodiamina usada neste Exemplo.

Exemplo 7: Ensaio para a Expression de CD23 em Células Ramos B Estimuladas pela IL-4

[000396] As células B estimuladas com a citocina Interleucina-4 (IL-4) ativam o trajeto da JAK/Stat através da fosforilação da família das JAK quinases, JAK-1 e JAK-3, que por sua vez fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-6. Um dos genes suprarregulados pelo Stat-6 ativado é o receptor de IgE de afinidade baixa, CD23. Para estudar o efeito de inibidores sobre a família das JAK quinases, as células Ramos B humanas foram estimuladas com IL-4 humana e a expressão da superfície de CD23 foi medida.

[000397] A linhagem de célula Ramos B foi adquirida da ATCC (Catálogo ATCC Nº CRL-1596). As células foram cultivadas em RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, Cat Nº 10-040-CM) com 10 % de FBS, inativado por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, Cat Nº 12106-500M) de acordo com o protocolo de propagação da ATCC. As células foram mantidas a uma densidade $3,5 \times 10^5$. No dia antes do experimento, as células Ramos B foram diluídas a $3,5 \times 10^5$ células/ml para garantir que elas fossem em uma fase de crescimento logarítmica.

[000398] As células foram giradas e colocadas em suspensão em RPMI com 5 % de soro. 5×10^4 células foram usadas por ponto em uma placa de cultura de tecido de 96 reservatórios. As células foram pré-incubadas com composto ou controle de veículo de DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat Nº D2650) por 1 hora em um incubador a 37 °C. As células foram depois estimuladas com IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat Nº 200-04) para uma concentração final de 50 unidades/ml por 20 a 24 horas. As células foram depois giradas e tingidas com anti-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, Cat Nº 555711) e analisadas pela FACS. A detecção foi realizada usando

um citômetro de fluxo BD LSR I System, adquirido da Becton Dickinson Biosciences of San Jose, Califórnia. A IC₅₀ calculada com base nos resultados deste ensaio são fornecidos na Tabela IX.

Exemplo 8: Ensaio para a Proliferação de Célula T Primária Humana Estimulada pela IL-2

[000399] As células T humanas primárias derivadas de sangue periférico e pré-ativadas através da estimulação do receptor de célula T e CD28, proliferaram *in vitro* em resposta à citocina Interleucina-2 (IL-2). Esta resposta proliferativa é dependente da ativação de JAK-1 e JAK-3 tirosina quinases, que fosforila e ativa o fator de transcrição Stat-5.

[000400] As células T primárias humanas foram preparadas como segue. O sangue integral foi obtido de um voluntário saudável, misturado 1:1 com PBS, em camada no Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catálogo #17-1440-03) em razão 2:1 de sangue/PBS:ficoll e centrifugados por 30 min a 4° C a 1750 rpm. Os linfócitos na interface de soro:ficoll foram recuperados e lavados duas vezes com 5 volumes de PBS. As células foram recolocadas em suspensão em meio de Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, Catálogo #400-103) contendo 40 U/ml de IL2 recombinante (R e D Systems, Mineápolis, MN, Catálogo #202-ILA (20 µg)) e semeados em um frasco pré-revestido com 1 µg/ml de anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catálogo #555336) e 5 µg/ml de anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea Califórnia, Catálogo #IM1376). As células T primárias foram estimuladas por 3 a 4 dias, depois transferidas a um frasco novo e mantido em RPMI com 10 % de FBS e 40 U/ml de IL-2.

[000401] No dia anterior da montagem do ensaio, as células T primárias foram centrifugadas e recolocadas em suspensão em RPMI fresco com 10 % de FBS mas sem IL-2 e privadas durante a noite. Para o ensaio, as células T primárias foram centrifugadas e recolocadas em suspensão em meio de Yssel

a 2×10^6 células/ml. 50 μ L de suspensão de célula contendo 80 U/ml de IL-2 foram adicionadas a cada reservatório de uma placa preta de fundo chato de 96 reservatórios. Para o controle não estimulado, IL-2 foi omitido da última coluna na placa. Os compostos foram diluídos em série em sulfóxido de dimetila (DMSO, 99,7 % puro, a cultura de célula testada, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catálogo Nº D2650) de 5 mM em diluições em 3 vezes, e depois diluído 1:250 em meio de Yssel. 50 μ L de 2X composto foram adicionados por reservatório em duplicata e as células foram deixadas proliferar por 72 horas a 37° C.

[000402] A proliferação foi medida usando o Ensaio de Viabilidade Célula Luminescente CellTiter-Glo® (Promega), que determina o número de células viáveis em cultura com base na quantificação do ATP presente, como um indicador das células metabolicamente ativas. O substrato foi descongelado e deixada chegar até a temperatura ambiente. Depois de misturar o reagente Cell-Titer-Glo e diluente juntos, 100 μ L foram adicionados a cada reservatório. As placas foram misturadas em um agitador orbital por dois minutos para induzir a lise e incubadas na temperatura ambiente por mais dez minutos para deixar o sinal equilibrar. A detecção foi realizada usando um contador de rótulo múltiplo Wallac Victor2 1420 adquirido da Perkin Elmer, Shelton, CT.

Exemplo 9: Ensaio para a Expressão de ICAM1 em Células Epiteliais A549 Estimuladas pelo IFN γ

[000403] As células epiteliais pulmonares, A549, supra-regulam a expressão de superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, os efeitos do composto nos trajetos de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. IFN γ supra-regula ICAM-1 através da ativação do trajeto da JAK/Stat. Neste exemplo, a supra-regulagem de ICAM-

1 pela IFN γ foi avaliada.

[000404] A linhagem de célula de carcinoma epitelial pulmonar A549 originou da American Type Culture Collection. A cultura de rotina foi com meio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, Cat. Nº 10-025-CV) com 10 % de soro bovino fetal, 100 I.U. de penicilina e 100 ng/ml de estreptomicina (meio de F12k completo). As células foram incubadas em uma atmosfera umidificada de 5 % de CO₂ a 37° C. Antes do uso no ensaio, as células A549 foram lavadas com PBS e tripsinizadas (Mediatech Inc., Cat. Nº 25-052-CI) para levantar as células. A suspensão de célula de tripsina foi neutralizada com meio F12K completo e centrifugada para pelotizar as células. A pelota de célula foi recolocada em suspensão em meio F12K completo em uma concentração de $2,0 \times 10^5$ /ml. As células foram semeadas a 20.000 por reservatório, 100 μ L de volume total, em uma placa de cultura de tecido de fundo chato e deixada aderir durante a noite.

[000405] No dia dois, as células A549 foram pré-incubadas com composto de teste ou DMSO (controle) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catálogo Nº D2650) por 1 hora. As células foram depois estimuladas com IFN γ (75 ng/ml) (Peprtech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat. Nº 300-02) e deixada incubar por 24 horas. A faixa de dose de composto de teste final foi de 30 μ M a 14 nM em 200 μ L de meio F12K contendo 5 % de FBS, 0,3 % de DMSO.

[000406] No dia três, o meio de célula foi removido e as células foram lavadas com 200 μ L de PBS (solução salina tamponada com fosfato). Cada reservatório foi tripsinizado para dissociar as células, depois neutralizada pela adição de 200 μ L de meio F12K completo. As células foram pelotizadas e tingidas com um anticorpo ICAM-1 anti-humano de camundongo conjugado a APC (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catálogo #559771) por 20 minutos a 4° C. As células foram lavadas com tampão FACS gelado (PBS + 2 % de FBS) e a expressão de ICAM-1 na superfície foi analisada pela

citometria de fluxo. A detecção foi realizada usando um Citômetro de fluxo BD LSR I System, adquirido da BD Biosciences of San Jose, Califórnia. Os eventos foram ativados para dispersão viva e a média geométrica foi calculada (Becton-Dickinson CellQuest software versão 3.3, Franklin Lakes, NJ). As médias geométricas foram plotadas contra a concentração de composto para gerar uma curva de dose resposta.

Exemplo 10: Ensaio para a Expressão de ICAM1 nas Células de Mielóide U937 Estimuladas por IFN γ

[000407] As células monocíticas U937 humanas supra-regulam a expressão de superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, os efeitos do composto sobre trajetos de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. IFN γ supra-regula ICAM-1 através da ativação do trajeto de JAK/Stat. Neste exemplo, a supra-regulagem de ICAM-1 pelo IFN γ foi avaliada.

[000408] A linhagem de célula monocítica humana U937 foi obtida da ATCC de Rockville Mariland, catálogo número CRL-1593.2, e cultivada em meio RPM1-1640 contendo 10 % (v/v) de FCS. As células U937 foram cultivadas em 10 % de RPMI. As células foram depois plaqueadas a uma concentração de 100.000 células por 160 μ L em placas de fundo chato de 96 reservatórios. Os compostos de teste foram depois diluídos como segue: 10 mM de composto de teste foi diluído 1:5 em DMSO (3 μ L de composto de teste a 10 mM em 12 μ L de DMSO), seguido por uma diluição 1:3 em série de composto de teste em DMSO (6 μ L de composto de teste diluído em série em 12 μ L de DMSO para dar diluições 3 vezes). Depois 4 μ L de composto de teste foram transferidos para 76 μ L de RPMI a 10 % resultando em uma solução 10X (100 μ M de composto de teste, 5 % de DMSO). Para os reservatórios de controle, 4 μ L de DMSO foram diluídos em 76 μ L de RPMI

a 10 %. O ensaio foi realizado em duplicata com 8 pontos (8 concentrações de diluição de 3 vezes a partir de 10 μ M) e com 4 reservatórios com apenas DMSO (reservatórios de controle) sob condições estimuladas e 4 reservatórios com apenas DMSO sob condições não estimuladas.

[000409] A placa de composto diluída foi misturada 2X usando um multimek (Beckman Coulter of Brea, Califórnia) e depois 20 μ L dos compostos diluídos foram transferidos para a placa de 96 reservatórios contendo 160 μ L de células, que foram depois novamente misturados duas vezes em velocidades baixas. As células e compostos foram depois pré-incubados por 30 minutos a 37° C com 5 % de CO₂.

[000410] A mistura de estimulação 10X foi feita preparando-se uma solução de 100 ng/ml de IFN γ humano em RPMI a 10 %. As células e composto foram depois estimuladas com 20 μ L de mistura de estimulação de IFN γ para dar uma concentração final de 10 ng/ml de IFN γ , 10 μ M de composto de teste, e 0,5 % de DMSO. As células foram mantidas sob condições para a estimulação por 18 a 24 horas a 37° C com 5 % de CO₂.

[000411] As células foram transferidas para uma placa de fundo redondo de 96 reservatórios para tingimento e depois mantida em gelo para a duração do procedimento de tingimento. As células foram giradas a 1000 rpm por 5 minutos a 4° C, a seguir do que o sobrenadante foi removido. A seguir da remoção do sobrenadante, 1 μ L de anticorpo ICAM-1 anti-humano de camundongo conjugado com APC foi adicionado por 100 μ L de tampão FACS. As células foram depois incubadas em gelo no escuro por 30 minutos. A seguir da incubação, 150 μ L de tampão de FACS foram adicionados e as células foram centrifugadas a 1000 rpm por 5 minutos a 4° C, a seguir do que o sobrenadante foi removido. Depois da remoção do sobrenadante, 200 μ L de tampão FACS foram adicionados e as células foram recolocadas em suspensão. Depois da suspensão, as células foram centrifugadas a 1000 rpm

por 5 min a 4° C. O sobrenadante foi depois removido antes da recolocação em suspensão das células em 150 µL de tampão FACS.

[000412] A detecção foi realizada usando um Citômetro de Fluxo BD LSR I System, adquirido da BD Biosciences of San Jose, Califórnia. As células vivas foram ativadas para a dispersão viva e a média geométrica de ICAM-APC foi medida (Becton-Dickinson CellQuest software versão 3.3, Franklin Lakes, NJ). Tanto a % de células vivas quanto a expressão de ICAM-1 foram analisadas. Os ensaios para os compostos de teste foram realizadas em paralelo com um composto de controle de atividade conhecida. A EC₅₀ para o composto de controle é tipicamente de 40 a 100 nM.

Exemplo 11: Ensaios de Quinase pela Polarização de Fluorescência de JAK1, JAK2 e JAK3

[000413] Este ensaio pode ser utilizado para determinar a potência de um composto aqui descrito contra certas JAK quinases e a seletividade um composto aqui descrito na inibição de certas atividades de JAK quinase *in vitro*.

Reagentes e tampões

[000414] Kit de Tirosina Quinase Verde (Invitrogen, Cat# P2837)

[000415] Gama Globulina Bovina Acetilada (BGG) (Invitrogen, Cat# P2255)

[000416] JAK1 Ativa (Carna Biosciences)

[000417] JAK2 Ativa (Carna Biosciences)

JAK3 Ativa (Carna Biosciences)

[000418] Peptídeo TK2 (Biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDf-CONH₂) (SynPep Custom Syntesis)

Métodos

[000419] Os compostos de teste foram diluídos em série em DMSO partindo de 500x da concentração final desejada e depois diluída a 1 % de

DMSO em tampão de quinase (20 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de $MgCl_2$, 2 mM de $MnCl_2$, 1 mM de DTT, 0,1 mg/ml de BGG acetilado). O composto de teste em 1 % de DMSO (0,2 % de DMSO final) foi misturado 1:5 com ATP e substrato em tampão de quinase na temperatura ambiente.

[000420] As reações de quinase foram realizadas em um volume final de 20 μ L contendo substrato de peptídeo e ATP e iniciadas pela adição de quinase em tampão de quinase. As reações foram deixadas processar até a temperatura ambiente. O substrato final, as concentrações de ATP e enzima e os tempos de reação para os ensaios de quinase diferentes são listados na Tabela III.

Tabela III Substrato Final, ATP, Concentrações de Enzima e Tempo de Reação					
Enzima	Quantidade enzima por reação	Substrato	Concentração de Substrato	Concentração de ATP	Tempo de ensaio
JA K1	20 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 min
JA K2	0,3 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 min
JA K3	2 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 min

[000421] As reações foram interrompidas pela adição de 20 μ L de mistura extinta por PTK contendo EDTA/anticorpo anti-fosfotirosina (1X final)/traçador de fosfopeptídeo fluorescente (0,5X final) diluído em Tampão de Diluição de FP de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen). As placas foram incubadas por 30 minutos no escuro na temperatura ambiente e depois lida em uma leitora de placa de polarização de fluorescência Polarion (Tecan).

[000422] Os dados foram convertidos para a quantidade fosfopeptídeo presente usando uma curva de calibração gerada pela competição com o competidor de fosfopeptídeo fornecido no Kit de Ensaio de Tirosina Quinase, Verde (Invitrogen). Para a determinação de IC_{50} , os compostos foram testados em onze concentrações em duplicata e o ajuste de curva foi realizado pela análise de regressão não linear usando a versão Matlab 6.5 (MathWorks, Inc.,

Natick, MA, USA).

Exemplo 12: Ensaios de Proliferação de Célula Dependentes de JAK2 Constitutivamente Ativas

[000423] Uma mutação no domínio da pseudoquinase JH2 de JAK2 (JAK2 V617F) foi descrita nos distúrbios mieloproliferativos crônicos assim como um subconjunto de linhagens de célula de leucemia mielóide aguda (AML). A mutação do domínio JH2 regulador negativo desregula a quinase permitindo que a mesma se associe constitutivamente com o receptor EPO e torne-se ativado. As células UKE-1, derivadas de um paciente com AML, expressa JAK2 V617F que direciona a sua proliferação. A linhagem de célula de mielóide BaF3 dependente de IL-3 foi engendrada para expressar JAK2 V617F permitindo que a mesma prolifere em uma maneira independente de IL-3. O efeito de inibidores de JAK sobre a proliferação destas linhagens de célula pode ser usado para avaliar a atividade celular dos compostos contra JAK2.

Reagentes e Tampões

- [000424] Sulfóxido de Dimetila (DMSO) (Sigma-Aldrich, Cat Nº D2650) (Controle)
- [000425] DMEM da Iscove, Catálogo ATCC #30-2005
- [000426] HEPES 1 M, Cellgro Catálogo #25-060-CI (100 ml)
- [000427] Piruvato de Sódio 100 mM, Cellgro Catálogo #25-000-CI (100 ml)
- [000428] Penicilina/Estreptomicina, 10000 U/ml cada, Cellgro Catálogo #30-0 02-CI (100 ml)
- [000429] RPMI 1640 (Cellgro, Cat Nº 10-0 40-CM)
- [000430] Soro Bovino Fetal (JRH, Cat Nº 12106-500M)
- [000431] Soro Equino Doador, Hyclone Catálogo #SH30074.02 (100 ml)

[000432] Solução de hidrocortisona 50 μ M, Sigma Catálogo #H6909-10 ml (10 ml)

Condições de Cultura

[000433] As células BaF3 V617F foram mantidas e plaqueadas em RPMI com 10 % de FBS. A densidade plaqueamento para estas células foi de 1×10^5 células/ml.

[000434] UKE-1 foram mantidas e plaqueadas em DMEM da Iscove contendo 10 % de FBS, 10 % de soro equino, 1 % de penicilina/estreptomicina e 1 μ M de hidrocortisona. A densidade plaqueamento para estas células foi de $0,4 \times 10^6$ células/ml

Métodos

[000435] As células foram recolocadas em suspensão em um meio correspondente a uma densidade célula requerida (ver acima). 100 μ de suspensão de célula foram adicionados a cada reservatório de uma placa branca de 96 reservatórios de fundo chato. O composto foi diluído em série em DMSO a partir de 5 mM em diluições de 3 vezes, e depois diluída 1:250 no meio de RPMI 1640 contendo 5 % de FBS e pen/estrep. 100 μ L da solução de 2X composto resultante foram adicionados por reservatório em duplicata e as células foram deixadas proliferar por 72 horas a 37°C.

[000436] A proliferação foi medida usando Cell-Titer-Glo. O substrato foi descongelado e deixado chegar até a temperatura ambiente. Depois da remoção dos 100 μ L de topo de meio de cada reservatório, 100 μ L do reagente de Cell-Titer-Glo pré misturados foram adicionados a cada reservatório. As placas foram misturadas em um agitador orbital por três minutos para induzir a lise e incubadas na temperatura ambiente por um adicional de cinco minutos para permitir que o sinal equilibrasse. A Luminescência foi lida na Leitora de Placa Wallac.

[000437] Os resultados da capacidade dos compostos aqui descritos para

inibir a atividade JAK3, quando testados sob condições descritas no Exemplo 3 acima, são mostrados na Tabela IV abaixo. As designações de composto na Tabela IV são compatíveis com aquelas das Tabelas I a II acima. Na Tabela IV a atividade é indicada pelas seguintes faixas: “A” representa compostos tendo uma $IC_{50} < 0,5 \mu M$; “B” representa compostos tendo uma $IC_{50} \geq 0,5 \mu M$ e $< 5 \mu M$; “C” representa compostos tendo uma $IC_{50} \geq 5 \mu M$ e $< 10 \mu M$; e “D” representa compostos tendo atividade $\geq 10 \mu M$. Um branco na Tabela IV indica que o composto não foi testado no ensaio do Exemplo 3.

Tabela IV	
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	A
I-6	D
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	A
I-23	B
I-24	A
I-25	A
I-26	B
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	D
I-38	A
I-39	D
I-40	A
I-41	C
I-42	D
I-43	D

Tabela IV	
I-44	D
I-45	D
I-46	A
I-47	D
I-48	D
I-49	D
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	A
I-54	D
I-55	D
I-56	D
I-57	D
I-58	D
I-59	D
I-60	D
I-61	A
I-62	B
I-63	A
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	C
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	B
I-81	B
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	D

Tabela IV	
I-89	B
I-90	B
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	D
I-100	B
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	C
I-120	A
I-121	A
I-122	B
I-123	C
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	C

Tabela IV	
I-134	D
I-135	A
I-136	B
I-137	A
I-138	A
I-139	D
I-140	B
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-146	A
I-147	A
I-148	C
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	C
I-153	A
I-154	A
I-155	B
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A
I-176	D
I-177	D
I-178	A

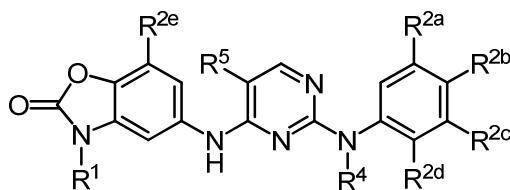
Tabela IV	
I-179	D
I-180	A
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A
I-185	A
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	B
I-191	A
I-192	B
I-193	B
I-194	B
I-195	A
I-196	A
I-197	A
I-198	A
I-199	A
I-200	B
I-201	B
I-202	B
I-203	A
I-204	A
I-205	A
I-206	A
I-207	D
I-208	A
I-209	A
I-210	A
I-211	A
I-212	A
I-213	A
I-214	D
I-215	A
I-216	
I-217	A
II-1	A
II-2	A
II-3	A
II-4	A
II-5	A
II-6	D

Tabela IV	
II-7	D
II-8	A
II-9	A
II-10	A
II-11	A
II-12	A
II-13	A
II-14	D
II-15	B
II-16	D
II-17	A
II-18	A
II-19	A
II-20	A
II-21	B
II-22	B
II-23	A
II-25	A
II-26	A
II-27	A
II-28	A

[000438] Embora a invenção precedente tenha sido descrita em alguns detalhes para facilitar o entendimento, as formas de realização descritas devem ser consideradas ilustrativas e não limitantes. Estará evidente a uma pessoa de habilidade na técnica que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula IA:

**IA**

ou um sal do mesmo, em que um de (a) a (l) se aplica:

a) R^{2a} é H; R^{2b} é alquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é F;

b) R^{2a} é H; R^{2b} é -Oalquila C_{1-3} ; R^{2c} é -Oalquila C_{1-3} ; e R^{2d} é H

ou F;

c) dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são CH_3 ; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é F;

e R^{2d} é F;

d) dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são CH_3 ; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é -

OCH_3 ; e R^{2d} é F;

e) dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são $-OCH_3$; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é

F; e R^{2d} é H ou F;

f) dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são $-OCH_3$; o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é

CH_3 ; e R^{2d} é F;

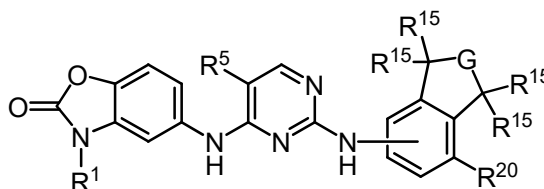
g) um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é CH_3 ; um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é $-OCH_3$; e

um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é F; e R^{2d} é F;

h) R^{2a} é H; R^{2b} é CH_3 ; R^{2c} é $-OCH_3$; e R^{2d} é F;

i) R^{2a} é H; R^{2b} é $-OCH_3$; R^{2c} é $-OCH_3$; e R^{2d} é F;

j) o composto tem fórmula estrutural IC:

**IC**

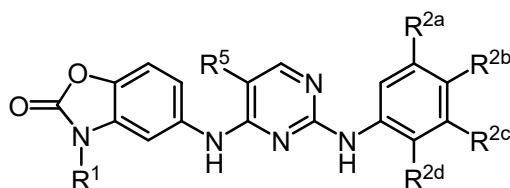
em que na fórmula IC:

R^1 é H ou R^{50} ; R^5 é H, halo, $-CN$, alquila C_{1-6} , nitro, $-N(R^a)_2$, -

$C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$; R^{20} é H ou alquila C_{1-6} ; cada R^{15} é independentemente H ou alquila C_{1-6} , ou dois de R^{15} , juntos no mesmo carbono, são oxo; e G é O; ou

R^1 é H ou R^{50} ; R^5 é H, halo, $-CN$, alquila C_{1-6} , nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$; R^{20} é H ou alquila C_{1-6} ; cada R^{15} é independentemente H ou alquila C_{1-6} , ou dois de R^{15} , juntos no mesmo carbono, são oxo; e G é NH;

k) o composto tem a fórmula estrutural IB:



IB

em que, na fórmula IB:

R^1 é H ou R^{50} ;

R^{2a} é H, alquila C_{1-2} , O-alquila C_{1-2} , $-OCF_3$, N(H)-alquila C_{1-2} , N(alquila C_{1-2})₂, halo, $-OCF_2H$, OCH_2F , CF_3 , CN , $-CO_2R^a$, $C(O)N(R^c)_2$, $O(CH_2)_2O$ -alquila C_{1-2} ou $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

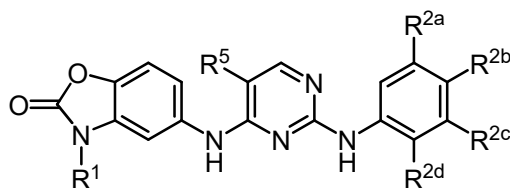
R^{2b} é $(CH_2)_{1-2}OH$;

R^{2c} é H, alquila C_{1-2} , alquila $-OC_{1-2}$, OCF_3 , alquila N(H) C_{1-2} , N(alquila C_{1-2})₂, halo, $-OCF_2H$, OCH_2F , CF_3 , CN , $-CO_2R^a$, $C(O)N(R^c)_2$, alquila $O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ ou $(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2d} é H ou F; e

R^5 é H, halo, $-CN$, alquila C_{1-6} , nitro, $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, CO_2R^a ou $C(O)R^a$; ou

l) o composto tem a fórmula estrutural IB:



IB

em que, na fórmula IB:

R^1 é H ou R^{50} ;

R^{2a} é H, alquila C_{1-2} , O-alquila C_{1-2} , $-OCF_3$, N(H)-alquila C_{1-2} , N(alquila C_{1-2})₂, halo, $-OCF_2H$, OCH_2F , CF_3 , CN, $-CO_2R^a$, $C(O)N(R^c)_2$, $O(CH_2)_2O$ -alquila C_{1-2} ou $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2b} é H, alquila C_{1-2} , O-alquila C_{1-2} , OCF_3 , N(H)-alquila C_{1-2} , N(alquil C_{1-2})₂, halo, $-OCF_2H$, OCH_2F , CF_3 , CN, $-CO_2R^a$, $C(O)N(R^c)_2$, $O(CH_2)_2O$ -alquila C_{1-2} ou $(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2c} é $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2d} é H ou F; e

R^5 é H, halo, $-CN$, alquila C_{1-6} , nitro, $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, CO_2R^a ou $C(O)R^a$;

e em que em cada um de a) a l) as porções restantes são definidas abaixo:

R^1 é H, alquila C_{1-6} , $C(O)$ -alquila C_{1-6} , CO_2 -alquila C_{1-6} ou R^{50} ;

cada R^{50} é $-C(R^9)_2-A-R^{10}$, onde A é O ou S; cada R^9 é independentemente para cada ocorrência H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} ou arilalquila C_{7-16} ; ou alternativamente, dois R^9 , juntos com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ou um heteroalíciclica de 3 a 8 membros; R^{10} é R^a , $-P(O)(OR^{11})_2$, $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ ou $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$; cada R^{11} é independentemente para cada ocorrência R^a ou um grupo catiônico monovalente; ou dois R^{11} , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfato cíclico de 4 a 8 membros; cada R^{12} é independentemente para cada ocorrência R^c ou -alquila $C_{1-3}-N(R^c)_2$; ou dois R^{12} , cada um em nitrogênios separados de $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo bisamida do ácido fosfônico cíclico de 4 a 8 membros; ou um R^{12} junto com R^{11} , do grupo $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$, juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo fosfonamidato cíclico de 4 a 8 membros;

R^{2e} é H, Re, Rb Re substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou

R^b , $-OR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou

R^b , $-SR^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou

R^b , $-C(O)R^e$ substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-N(R^a)R^e$ onde R^e é substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes R^a e/ou R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ ou $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

cada R^a é independentemente para cada ocorrência H, deutério, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquilalquila C_{4-11} , arila C_{6-10} , arilalquila C_{7-16} , heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíciclica de 3 a 10 membros, heteroalícicliclalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

cada R^b é independentemente para cada ocorrência $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, haloalquilóxi C_{1-3} , $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ ou $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

cada R^c é independentemente para cada ocorrência R^a , ou, alternativamente, dois R^c são tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao

qual eles são ligados para formar um heteroalíclicila de 3 a 10 membros ou um heteroarila de 5 a 10 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos mesmos ou diferentes heteroátomos adicionais e que é opcionalmente substituído com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos R^a e/ou R^d ;

cada R^d é =O, -OR^a, haloalquilóxi C₁₋₃, alquila C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)-haloalquila C₁₋₆, -S(O)₂haloalquila C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a) haloalquila C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ ou -N(R^a)C(O) haloalquila C₁₋₆; ou dois R^d , tomados juntos com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam para formar um anel mono ou bicíclico de 3 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituído com um ou mais R^a ;

cada R^e é independentemente para cada ocorrência alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈, cicloalquilalquila C₄₋₁₁, arila C₆₋₁₀, arilalquila C₇₋₁₆, heteroalquila de 2 a 6 membros, heteroalíclicila de 3 a 10 membros, heteroalíclicilalquila de 4 a 11 membros, heteroarila de 5 a 15 membros ou heteroarilalquila de 6 a 16 membros;

cada m é 1, 2 ou 3;

cada n é 0, 1, 2 ou 3;

ou dois dos grupos R^{2a-2d} , tomados juntos com o átomo ou átomos aos quais eles estão ligados, combinam para formar um anel mono ou bicíclico de 4 a 10 membros parcial ou totalmente saturado, opcionalmente

contendo um ou mais heteroátomos e opcionalmente substituídos com um ou mais R^a e/ou R^b ;

R^4 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^5 é H, halo, -CN, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ ou $-C(O)R^a$; e

em que os heteroátomos para qualquer substituinte contendo heteroátomo são selecionados a partir de O, N, S e P.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que qualquer uma das condições a) a j) são aplicadas.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição j) é aplicada.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é H, halo ou alquila C_{1-6} .

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição h) é aplicada.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, condição b), caracterizado pelo fato de que R^{2a} é H; R^{2b} é alquila OC_{1-3} ; R^{2c} é alquila- OC_{1-3} ; e R^{2d} é F.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição i) é aplicada.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição k) é aplicada.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição l) é aplicada.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:

I-29: sal de trifluoroacetato de 5- [2- (2-fluoro-3-metoxi-4-metil-fenilamino) -5-metil-pirimidin-4-ilamino] -3H-benzooxazol-2-ona;

I-50: 5- [2- (2-Fluoro-3,4-dimetoxi-fenilamino) -5-metil-pirimidin-4- ilamino] -3H-benzooxazol-2-ona;

I-51: sal de trifluoroacetato de 5- (5-cloro-2- (2-fluoro-3,4-dimetoxifenilamino) pirimidin-4- ilamino) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona;

I-67: 5- (5-cloro-2- (2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilamino) pirimidin-4- ilamino) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona;

I-68: sal de trifluoroacetato de 5- [2- (4-etil-2-fluoro-3-metoxifenilamino) -5-metil-pirimidin-4-ilamino] -3H-benzooxazol-2-onas;

I-71: sal de trifluoroacetato de 5- (5-cloro-2- (4-etil-2-fluoro-3-metoxifenilamino) pirimidin-4- ilamino) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona;

I-101: 5- (2- (3,4-dietoxi-2-fluorofenilamino) -5-metilpirimidin-4- ilamino) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona;

II-8: 5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -N2- (1-oxo-1,3-di-hidro-isobenzofuran-6-ilo) -2,4-pirimidinodiamina;

II-9: N2- (1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il) -5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -2, 4-pirimidinodiamina; II-10: 5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -N2- (1-oxo-1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-ilo) -2,4-pirimidinodiamina;

II-11: 5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -N2- (1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-6 -il) -2,4-pirimidinodiamina;

II-12: 5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -N2- (1-oxo-1,3-di-hidro-7-metilisobenzofuran-4 -il) -2,4-pirimidinodiamina;
ou

II-13: 5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -N2- (1-oxo-1,3-di-hidro-4-metilisobenzofuran-6 -il) -2,4-pirimidinodiamina.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:

I-129: sal de trifluoroacetato de álcool 4- (4- (2,3-di-hidro-2-oxobenzo [d] oxazol-5-ilamino) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -2-metoxi-6-metilbenzil;

I-142: N2- (3,5-dimetil-4-hidroximetil) fenil-5-metil-N4- (2-

oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4 -pirimidinodiamina;

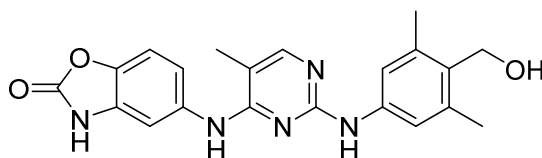
I-147: N2- (3,4-dimetil-5-hidroximetil) fenil-5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -2,4 -pirimidinodiamina;

I-154: N2- (4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil) fenil-5-metil-N4- (2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-5-il) -2,4-pirimidinodiamina;

I-225: 5- (2- (4- (hidroximetil) -3-metoxi-5-metilfenilamino) -6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona; ou

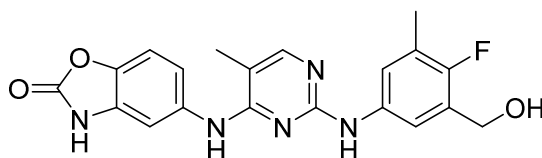
I-230: álcool 4-(4- (2,3-di-hidro-2-oxobenzo [d] oxazol-5-ilamino) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -2-metoxi-6-metilbenzil.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura



ou um sal do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura



ou um sal do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina.

16. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina.

17. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

I-1: sal de formiato de 5-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrila;

I-2: sal de trifluoroacetato de 4-(4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-3: sal de trifluoroacetato de 3-(4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-4: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-5: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-6: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-7: 5-(5-cloro-2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona sal de trifluoroacetato;

I-8: sal de formiato de 5-(5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-9: 5-(5-cloro-2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-10: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-11: sal de trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-12: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-13: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-14: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-difluorofenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-15: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-16: sal de formiato de 5-(5-bromo-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-17: 5-[2-(3-Dimetilamino-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-18: sal de trifluoroacetato de 5-[5-Etinil-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-19: 5-[2-(2-Fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-20: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-21: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-22: sal de trifluoroacetato de 5-(5-bromo-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-23: 5-(2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-24: sal de trifluoroacetato de 5-[2-(3-Dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-25: 5-[2-(4-Dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-26: 5-[5-Metil-2-(metil-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-27: 5-[2-(4-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-28: 5-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-30: {4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-

pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetaldeído;

I-31: 5-[2-(3-Etynil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-32: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-metóxi-4-metilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-33: 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-34: 5-[2-(3-Amino-4-metóxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-35: sal de trifluoroacetato de 5-[5-Metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-36: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-37: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-38: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-39: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-fenilamino-pirimidino-5-carboxílico;

I-40: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 4-(2-Oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-41: sal de trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-42: sal de trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-43: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-44: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-45: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-46: 5-(5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-47: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-48: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(2,4-Difluoro-3-metóxi-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidine-5-carboxílico;

I-49: sal de trifluoroacetato do ácido 4-(2-Oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-52: 5-(5-cloro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-53: 5-{2-[2-Fluoro-3-(2-metóxi-etóxi)-4-metil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-onas;

I-54: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(4-Carbamoil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-55: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-Metóxi-5-trifluorometil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-56: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-Metóxi-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-57: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-

Dimetilamino-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-58: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(4-Fluoro-3-metóxi-5-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-59: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(3-Metóxi-4,5-dimetil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

I-60: sal de trifluoroacetato de 4-(5-nitro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-61: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-62: 5-(2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-63: 5-[5-Hidroximetil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-64: sal de trifluoroacetato de 2,6-Dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrila;

I-65: sal de trifluoroacetato de 5-[5-Metil-2-(3-vinil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-onas;

I-66: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietóxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-69: sal de trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrila];

I-70: 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrila;

I-72: sal de trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrila;

I-73: sal de trifluoroacetato de 3-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrila;

I-74: sal de trifluoroacetato do 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidino-5-carboxilato de metila;

I-75: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-76: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-77: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietóxi)-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-78: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietóxi)-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-79: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-80: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-81: sal de trifluoroacetato de 5-(5-(hidroximetil)-2-(3-metóxi-4,5-dimetil-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-82: 5-(2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona sal de trifluoroacetato de;

I-83: sal de trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-

4,5-dimetil-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-84: sal de formiato de 5-(2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-85: sal de formiato de 5-(2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-86: sal de formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-87: sal de formiato 5-(5-cloro-2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-88: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-89: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((dimetilamino)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-90: sal de ditrifluoroacetato de 7-((dietilamino)metil)-5-(2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-91: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((pirrolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-92: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((piperidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-93: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-7-il)metil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila;

I-95: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((piperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-96: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-((E)-3-cloroprop-1-enil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-97: sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-((dietilamino)metil)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-98: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-99: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((piperidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-100: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-102: 5-(2-(2-fluoro-3,4-d₆-dimetoxifenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-103: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-etóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-104: sal de ditrifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-etóxi-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-105: 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-106: sal do ácido metano sulfônico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-107: sal do ácido benzeno sulfônico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-108: sal do ácido benzeno sulfônico de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-109: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-110: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-111: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-112: sal de trifluoroacetato de 7-fluoro-5-(5-fluoro-2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-113: 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-114: sal do ácido sulfúrico de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-115: (5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de dissódio;

I-116: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-hidróxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-117: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-hidróxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-118: sal de diidrogeno fosfato de cálcio de (5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila;

I-119: 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo [d]oxazol-2(3H)-ona;

I-120: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-metóxi-4-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-121: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-fluoro-5-metóxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-122: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-5-metóxi-4-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-123: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metóxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-124: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-cloro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-125: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-126: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-127: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-128: 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzoato de etila;

I-130: sal de arginina de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-131: sal do ácido benzeno sulfônico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-132: sal de Tris 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-133: N4-{3-[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il}-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-134: N4-{3-bis[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il}-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidino-diamina;

I-135: sal do ácido pamóico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)-fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-136: sal dipotássico de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-137: sal do ácido metano sulfônico 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-138: N2-(3,5-dimetil-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-139: N2-etil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-140: N2-(4-carbóxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-141: N2-(4-benziloxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-143: N2-(3,5-dimetil-4-metoximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-144: N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-145: N2-(3-carbóxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-146: sal do ácido benzeno sulfônico N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-148: N2-(4-n-butil-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-149: N2-(4-bromo-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-150: N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-

(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-151: sal do ácido sulfúrico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-152: N2-(3-carbóxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-153: N2-(4-fluoro-3-metoxicarbonil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-155: N2-(3-carbóxi-4-fluoro-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-156: sal de ácido clorídrico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-157: sal de formiato 5-(2-(4-acetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-158: sal de formiato de 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d] oxazol-2(3H)-ona;

I-159: sal de formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-160: sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-propilbenzamida;

I-161: sal de formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-162: sal de formiato de N-etil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-163: sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-isopropilbenzamida;

I-164: sal de formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxibenzamida;

I-165: sal de formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-

2,3-diidrobenczo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida;

I-166: sal de formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-diidrobenczo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida;

I-167: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metil-3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-168: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-169: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-170: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-171: sal de trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-metil-2-oxo-2,3-diidrobenczo [d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzenossulfonamida;

I-172: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-173: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-174: sal de trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-diidro benzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzenossulfonamida;

I-175: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-d₃-metóxi-5-

metilfenil-amino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-176: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(trifluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-177: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-178: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metóxi-3-metilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-179: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-180: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-metóxi-3-metilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-181: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-182: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-183: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-184: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-185: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-186: sal de ditrifluoroacetato de 5-(2-(4-(2-morfolinoetóxi)-

3,5-dimetil-fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-187: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-188: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-189: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-190: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-191: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-192: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-193: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-194: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetóxi-4-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-195: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-196: sal de formiato de 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-197: sal de formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-4-

metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-198: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-199: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-200: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-201: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(4-terc-butilfenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-202: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(p-tolilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-203: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-204: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-205: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-206: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-207: sal de formiato de 5-(2-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-208: sal de formiato de 5-(2-(4-metóxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-209: sal de formiato de 5-(2-(4-metóxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-210: 5-fluoro-N2-[3-(1-hidróxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-211: 5-fluoro-N2-(3-metóxi-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-212: 5-fluoro-N2-(4-metóxi-3-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-213: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetóxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-214: 5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-215: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-216: sal de lisina de 5-metil-N4-[3-(fosfonoóxi)metil-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidinodiamina;

I-217: N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinodiamina;

I-218: 5-(2-(2,4-difluoro-3-etileneoxifenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-219: 5-(2-(2,4-difluoro-3-ispropoxifenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-220: 5-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino)benzo-[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-221: 5-(2-(4-fluoro-3-metóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-222: 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-223: 5-(2-(3-metóxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-224: 5-(2-(3-trideuterometóxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-226: di-terc-butil fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenil-amino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-

ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metila;

I-227: terc-butil hidrogeno fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]-oxazol-3(2H)-il)metila;

I-228: diidrogeno fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metil-fenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]-oxazol-3(2H)-il)metila;

I-229: (5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometóxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometil-pirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil fosfato de dissódio;

I-231: ácido 4-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-metóxi-6-metilbenzóico.

18. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

II-1: sal de trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-2: sal de diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo[7]annulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-3: sal de diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-4: sal de formiato de (Z)-5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,6-tetraidro benzo[c]azocin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-5: sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(5-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo[7] anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-6: sal de trifluoroacetato de 5-(2-(naftalen-2-ilamino)-5-

nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-7: sal de trifluoroacetato do éster metílico do ácido 2-(Naftalen-2-ilamino)-4-(2-oxo-2,3-diidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidino-5-carboxílico;

II-23: sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-24: sal de formiato de 5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[c] azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-25: sal de formiato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

II-26: sal de trifluoroacetato de 6-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3,4-diidroquinolin-2(1H)-ona;

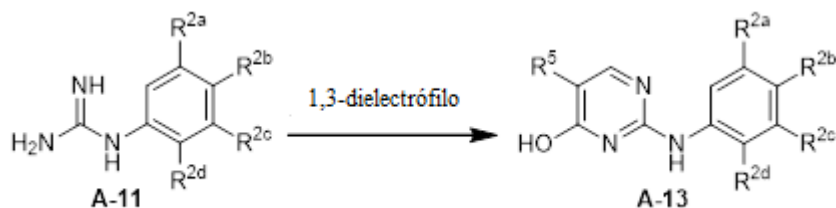
II-27: sal de trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-diidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; ou

II-28: sal de trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-diidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-diidro-1-metil-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona.

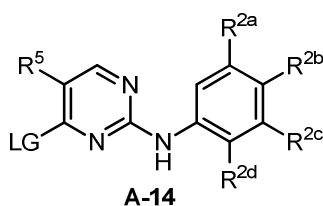
19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18.

20. Método de fabricar um composto da fórmula IA como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

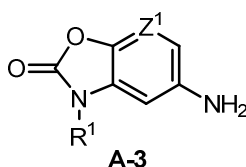
(i) reagir uma guanidina da fórmula A-11 com um 1,3-dieletrófilo para fabricar uma 4-hidróxi-pirimidin-2-il-amina da fórmula A-13;



(ii) converter A-13 a um 4-grupo de saída-pirimidin-2-il-amina da fórmula A-14; e



(iii) reagir a 4-grupo de saída-pirimidin-2-il-amina A-14 com uma aril ou heteroaril amina, A-3;

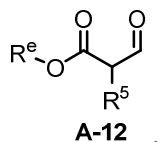


em que:

Z^1 é CH ou CR^2 , em que R^2 é como definido R^{2a-e} na reivindicação 1; e

LG é um halógeno, um aril sulfonato, um alquil sulfonato, um fosfonato, uma azida ou $-S(O)_{0-2}R^e$.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o 1,3-dielectrófilo é um éster de β -aldeído de fórmula A-12:



22. Composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para

tratar uma doença autoimune mediada por célula T, uma rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, uma reação de hipersensibilidade tipo IV ou uma doença e/ou distúrbio ocular.