(11) Número de Publicação: **PT 1471915 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/505 (2011.01) ***C07D 239/28*** (2011.01)
A61P 37/08 (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.01.31**

(30) Prioridade(s): **2002.02.01 US 353267 P**
2002.02.01 US 353333 P
2002.07.29 US 399673 P
2002.12.17 US 434277 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.11.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.09.14**
245/2011

(73) Titular(es):
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.
1180 VETERANS BOULEVARD SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080 **US**

(72) Inventor(es):
ANKUSH ARGADE **US**
RAJINDER SINGH **US**
DONALD G. PAYAN **US**
SUSAN MOLINEAUX **US**
SACHA J. HOLLAND **US**

(74) Mandatário:
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

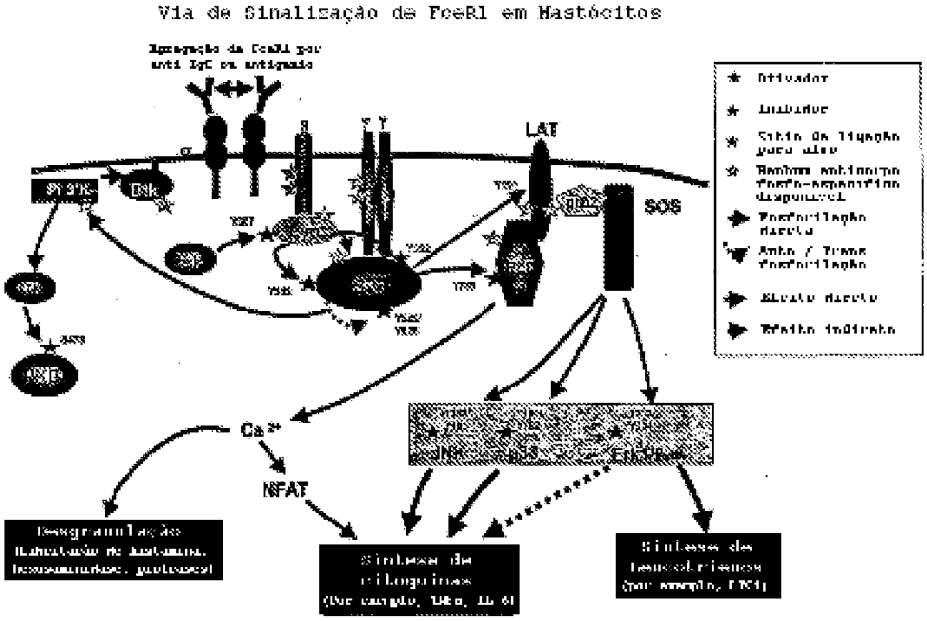
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS 2,4-PIRIMIDINODIAMINA E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS 2,4- PIRIMIDINODIAMINA QUE INIBEM AS CASCATAS DE SINALIZAÇÃO DE RECETORES DE IGE E/OU IGG QUE CONDUZEM À LIBERTAÇÃO DE MEDIADORES QUÍMICOS, INTERMEDIÁRIOS E MÉTODOS DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS NUMA VARIEDADE DE CONTEXTOS, INCLUINDO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARATERIZADAS, CAUSADAS OU ASSOCIADAS À LIBERTAÇÃO DE MEDIADORES QUÍMICOS VIA DESGRANULAÇÃO E OUTROS PROCESSOS EFETUADOS POR ATIVAÇÃO DAS CASCATAS DE SINALIZAÇÃO DE RECETORES DE IGE E/OU IGG.

RESUMO

"COMPOSTOS 2,4-PIRIMIDINODIAMINA E SUAS UTILIZAÇÕES"

A presente invenção proporciona compostos 2,4-pirimidinodiamina que inibem as cascatas de sinalização de recetores de IgE e/ou IgG que conduzem à libertação de mediadores químicos, intermediários e métodos de síntese dos compostos e métodos de utilização dos compostos numa variedade de contextos, incluindo no tratamento e prevenção de doenças caraterizadas, causadas ou associadas à libertação de mediadores químicos via desgranulação e outros processos efetuados por ativação das cascatas de sinalização de recetores de IgE e/ou IgG.



DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS 2,4-PIRIMIDINODIAMINA E SUAS UTILIZAÇÕES"

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se genericamente a compostos 2,4-pirimidinodiamina, composições farmacêuticas compreendendo os compostos, intermediários e métodos de síntese para preparar os compostos e métodos de utilização dos compostos e composições numa variedade de contextos, tais como no tratamento ou prevenção de doenças autoimunes e/ou os sintomas a elas associados.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A reticulação de recetores Fc, como o recetor de alta afinidade para IgE (FccRI) e/ou o recetor de alta afinidade para IgG (FcγRI), ativa uma cascata de sinalização em mastócitos, basófilos e outras células imunológicas que origina a libertação de mediadores químicos responsáveis por numerosos eventos adversos. Por exemplo, essa reticulação conduz à libertação de mediadores pré-formados de reações de hipersensibilidade anafiláticas do Tipo I (imediatas), como histamina, de sítios de armazenamento em grânulos via desgranulação. Também conduz à síntese e libertação de outros mediadores, incluindo leucotrienos, prostaglandinas e fatores ativadores de plaquetas (PAFs), que desempenham papéis importantes em reações inflamatórias. Mediadores adicionais que são sintetizados e libertados por reticulação de recetores Fc incluem citoquinas e óxido nítrico. A(s) cascata(s) de sinalização ativada(s) por reticulação de recetores Fc, como FcεRI e/ou FcγRI, compreende(m) uma série de proteínas celulares. Entre os propagadores mais importantes de sinais intracelulares contam-se as tirosinas quinases. E uma tirosina quinase importante envolvida nas vias de transdução do sinal

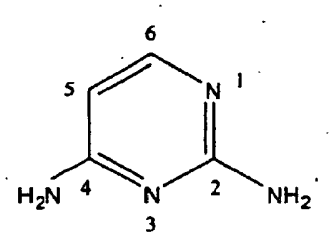
associadas à reticulação dos recetores FcεRI e/ou FcγRI, bem como outras cascatas de transdução do sinal, é a Syk quinase (para uma revisão ver Valent *et al.*, 2002, *Intl. J. Hematol.* 75(4): 257-362).

Uma vez que os mediadores libertados em resultado da reticulação de recetores FcεRI e FcγRI são responsáveis, ou desempenham papéis importantes na manifestação de numerosos eventos adversos, seria altamente desejável a disponibilidade de compostos capazes de inibir a(s) cascata(s) de sinalização responsável(responsáveis) pela sua libertação. Além disso, devido ao papel crítico que a Syk quinase desempenha nesta(s) e noutra(s) cascata(s) de sinalização, também seria altamente desejável a disponibilidade de compostos capazes de inibir a Syk quinase.

O documento WO 01/60816 descreve inibidores de quinase, composições compreendendo os inibidores e métodos de inibição da atividade de quinases e métodos de tratamento de doença ou sintomas de doenças.

RESUMO DA INVENÇÃO

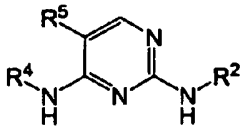
Num aspeto, a presente invenção proporciona novos compostos 2,4-pirimidinodiamina que, como será discutido mais pormenorizadamente em baixo, têm uma miríade de atividades biológicas. Os compostos compreendem geralmente um "núcleo" 2,4-pirimidinodiamina que tem a seguinte estrutura e convenção de numeração:



Os compostos da invenção estão substituídos no azoto de C2 (N2), para formar uma amina secundária, e estão adicionalmente substituídos no azoto de C4 (N4) e na posição C5. O substituinte presente em N4 forma uma amina secundária.

Os substituintes nas posições N2, N4 e C5 podem estar adicionalmente substituídos com um ou mais grupos substituintes iguais ou diferentes. A natureza destes grupos substituintes pode variar muito. Exemplos não limitadores de grupos substituintes adequados incluem alquilos de cadeia ramificada, linear ou cíclica, arilos mono- ou policíclicos, heteroalquilos de cadeia ramificada, linear ou cíclica, heteroarilos mono- ou policíclicos, halos, haloalquilos de cadeia ramificada, linear ou cíclica, hidroxilos, oxos, tioxos, alcoxis de cadeia ramificada, linear ou cíclica, haloalcoxis de cadeia ramificada, linear ou cíclica, trifluorometoxis, ariloxis mono- ou policíclicos, heteroariloxis mono- ou policíclicos, éteres, álcoois, sulfuretos, tioéteres, sulfanilos (tióis), iminas, azos, azidas, aminas (primárias, secundárias e terciárias), nitrilos (qualquer isómero), cianatos (qualquer isómero), tiocianatos (qualquer isómero), nitrosos, nitros, diazos, sulfóxidos, sulfonilos, ácidos sulfónicos, sulfamidas, sulfonamidas, ésteres sulfâmicos, aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, amidinas, formadinas, aminoácidos, acetilenos, carbamatos, lactonas, lactamas, glucósidos, glucorunidos, sulfonas, cetais, acetais, tiocetais, oximas, ácidos oxâmicos, ésteres oxâmicos, etc., e combinações destes grupos. Grupos substituintes contendo funcionalidades reativas podem estar protegidos ou não protegidos, como é bem conhecido na área.

A presente invenção proporciona um composto 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I):



e respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^2 é selecionado do grupo que consiste em fenilo monossubstituído na posição 3 ou 5 com um grupo R^8, fenilo di- ou trissubstituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo opcionalmente substituído como definido em baixo;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em fenilo substituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo opcionalmente substituído como definido em baixo;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em -CN, -NC, fluoro, (C1-C3) haloalquilo, (C1-C3) per-haloalquilo, (C1-C3) fluoroalquilo, (C1-C3) perfluoroalquilo, $-CF_3$, (C1-C3) haloalcoxi, (C1-C3) per-haloalcoxi, (C1-C3) fluoroalcoxi, (C1-C3) perfluoroalcoxi, $-OCF_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ e $-C(O)OCF_3$;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em R^e, R^b, R^c substituídos com um ou mais dos grupos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-OR^a$ substituído com um ou mais dos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

cada R^a é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo,

homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada R^b é um grupo adequado selecionado independentemente do grupo que consiste em =O, $-OR^d$, (C1-C3) haloalquiloxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halogéneo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ e $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c é independentemente um grupo protetor ou R^a, ou, alternativamente, dois R^c são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um ciclo-heteroalquilo ou heteroarilo de 5 até 8 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos heteroátomos adicionais iguais ou diferentes e que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a iguais ou diferentes;

cada R^a é independentemente um grupo protetor ou R^a;

cada R^c é selecionado independentemente do grupo que consiste em (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada m é independentemente um inteiro desde 1 até 3; e

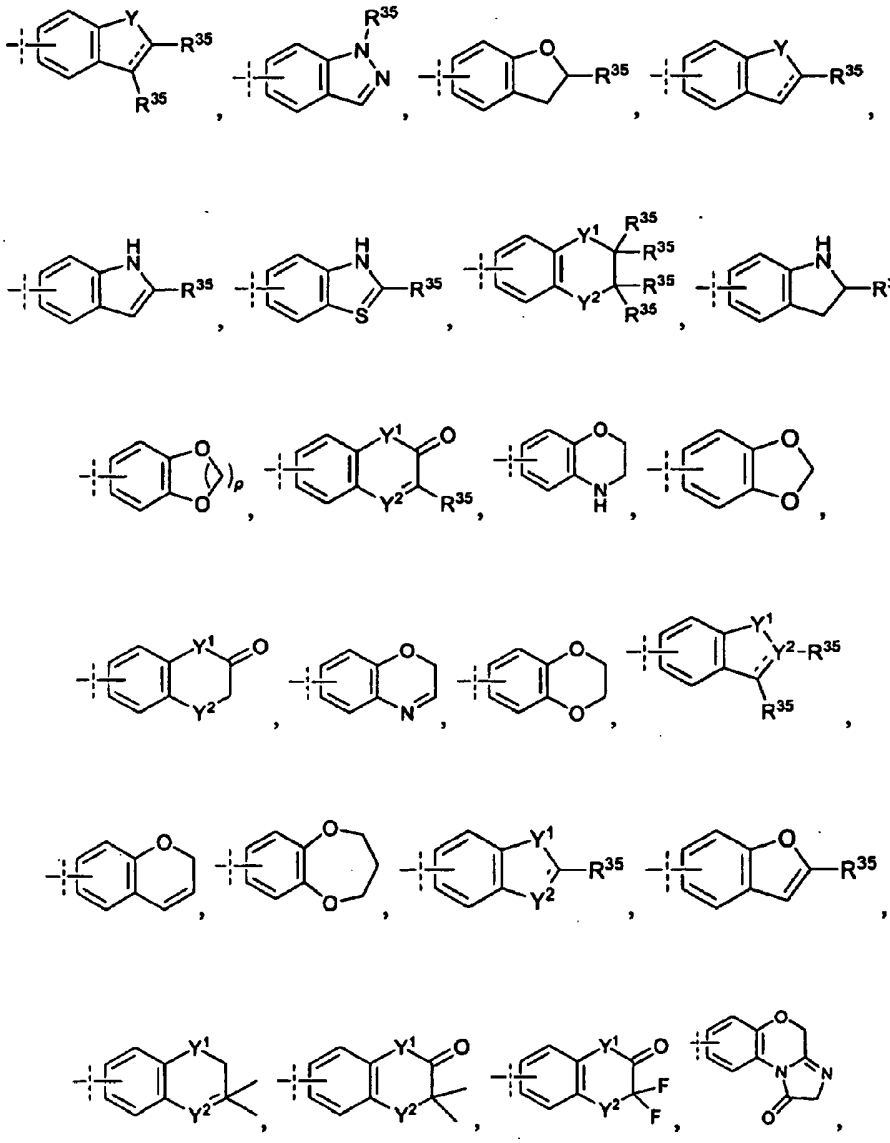
cada n é independentemente um inteiro desde 0 até 3;

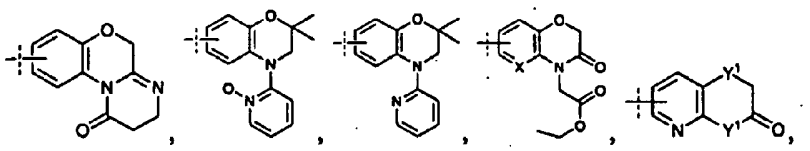
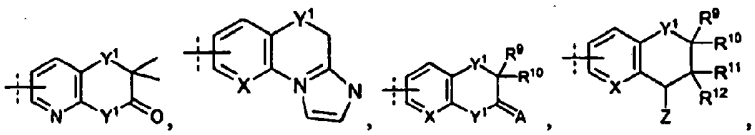
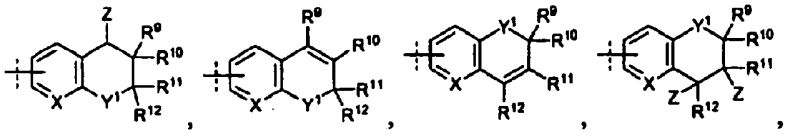
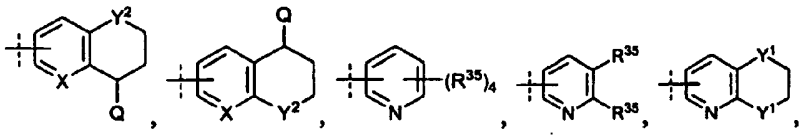
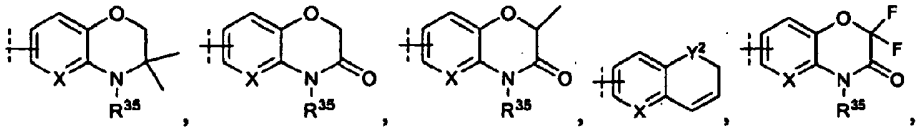
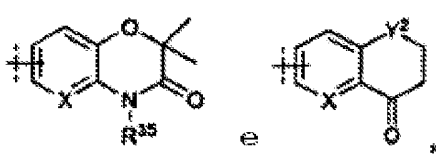
em que um grupo protetor pode ser um grupo protetor de amino que é formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benzilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-

trimetilsililetanossulfonilo, tritilo, tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ou nitro-veratriloxicarbonilo;

ou um grupo protetor de hidroxilo no qual o grupo hidroxilo é acilado ou alquilado para formar um éter de benzilo, éter de tritilo, éter de alquilo, éter de tetra-hidropiranilo, éter de trialquilsililo ou éter de alilo;

em que, para R2 e R4, cada um dos referidos heteroarilos opcionalmente substituídos, independentemente entre si, é selecionado do grupo que consiste em:



em que:

p é um inteiro desde um até três;

cada --- representa independentemente uma ligação simples ou uma ligação dupla;

R^{35} é hidrogénio ou R^{8};

X é selecionado do grupo que consiste em CH, N e N-O;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S e NH;

cada Y^1 é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2, $SONR^{36}$, NH e NR^{37};
cada Y^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em CH, CH_2, O, S, N, NH e NR^{37};
R^{36} é hidrogénio ou alquilo;
R^{37} é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um pró-grupo selecionado do grupo que consiste em arilo, arilalquilo, heteroarilo, R^a, R^b-CR^aR^b-O-C(O)R^8, -CR^aR^b-O-$PO(OR^8)_2$, -CH_2-O-$PO(OR^8)_2$, -CH_2-$PO(OR^8)_2$, -C(O)-CR^aR^b-$N(CH_3)_2$, -CR^aR^b-O-C(O)-CR^aR^b-$N(CH_3)_2$, -C(O)R^8, -C(O)CF_3 e -C(O)-NR^8-C(O)R^8;
R^{38} é selecionado do grupo que consiste em alquilo e arilo;
A é selecionado do grupo que consiste em O, NH e NR^{38};
R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, independentemente entre si, são, cada um, selecionados do grupo que consiste em alquilo, alcoxi, halogéneo, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo, ou, alternativamente, R^9 e R^{10} ou R^{11} e R^{12}, ou R^9 e R^{10} e R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um grupo oxo;
cada Z é selecionado do grupo que consiste em hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster e carbamato;
Q é selecionado do grupo que consiste em -OH, -OR^a, -NR^cR^c, -NR^{39}-CHR^{40}-R^b, -NR^{39}-$(CH_2)_m$-R^b e -NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c;
R^{39} e R^{40} são, cada um, independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo e NHR^8;

com as condições seguintes:

(1) quando R^2 for um fenilo substituído, então R^5 será diferente de ciano;
(2) quando R^2 e R^4 forem, cada um independentemente, um indolo substituído ou não substituído, então o R^2 e R^4 estarão ligados ao restante da molécula via um átomo de carbono do anel; e
(3) o composto não é:

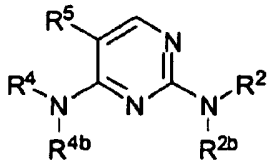
N2,N4-bis(3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R092788);
N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067962);
N2,N4-bis(2,5-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067963);
N2,N4-bis(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067964);
N2,N4-bis(2,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R070791);
N2,N4-bis(3-bromofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R008958); ou
N2,N4-bis[(3-cloro-4-metoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.

São descritos pró-fármacos dos compostos 2,4-pirimidinodiamina. Esses pró-fármacos podem ser ativos na sua forma de pró-fármaco, ou podem ser inativos até serem convertidos, em condições de utilização fisiológicas ou outras, numa forma de fármaco ativa. Nos pró-fármacos dos compostos da invenção, um ou mais grupos funcionais dos compostos 2,4-pirimidinodiamina são incluídos em frações transportadoras que são clivadas da molécula nas condições de utilização, tipicamente através de hidrólise, clivagem enzimática ou algum mecanismo de clivagem diferente, para originar os grupos funcionais. Por exemplo, grupos amino primários ou secundários podem ser incluídos numa fração transportadora de amida que é clivada, nas condições de utilização, para gerar o grupo amino primário ou secundário. Assim, os pró-fármacos dos compostos da invenção incluem tipos especiais de grupos protetores, denominados "pró-grupos," que mascaram um ou mais grupos funcionais dos compostos 2,4-pirimidinodiamina que são clivados, nas condições de

utilização, para originar um composto fármaco 2,4-pirimidinodiamina ativo. Grupos funcionais presentes nos compostos 2,4-pirimidinodiamina que podem ser mascarados com pró-grupos para inclusão numa fração transportadora incluem, mas não estão limitados a aminas (primárias e secundárias), hidroxilos, sulfanilos (tióis), carboxilos, carbonilos, fenóis, catecóis, dióis, alcinos, fosfatos, etc. É conhecida na área uma miríade de pró-grupos adequados para mascarar esses grupos funcionais para dar origem a frações transportadoras que podem ser clivadas nas condições de utilização desejadas. Todos estes pró-grupos, isoladamente ou em combinações, podem ser incluídos nos pró-fármacos dos compostos da invenção. Exemplos específicos de frações transportadoras que originam grupos amina primários ou secundários que podem ser incluídos nos pró-fármacos dos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a amidas, carbamatos, iminas, ureias, fosfenilos, fosforilos e sulfenilos. Exemplos específicos de frações transportadoras que originam grupos sulfanilo que podem ser incluídos nos pró-fármacos dos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a tioéteres, por exemplo, derivados S-metilo (acetais monotio, ditio, oxitio, aminotio), tioéteres de sililo, tioésteres, tiocarbonatos, tiocarbamatos, dissulfuretos assimétricos, etc. Exemplos específicos de frações transportadoras que são clivadas para dar origem a grupos hidroxilo que podem ser incluídos em pró-fármacos dos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a sulfonatos, ésteres e carbonatos. Exemplos específicos de frações transportadoras que originam grupos carboxilo que podem ser incluídos em pró-fármacos dos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a ésteres (incluindo ésteres de sililo, ésteres de ácido oxâmico e tioésteres), amidas e hidrazidas.

Numa forma de realização ilustrativa, os pró-fármacos dos compostos da invenção são compostos de acordo com a fórmula estrutural (I) em que o grupo protetor de R^c e R^d é um pró-grupo.

A substituição dos hidrogénios ligados a N2 e N4 nas 2,4-pirimidinodiaminas de fórmula estrutural (I) com substituintes afeta adversamente a atividade dos compostos. No entanto, como será apreciado pelos profissionais, estes azotos podem ser incluídos em frações transportadoras que, nas condições de utilização, são clivadas para dar origem a 2,4-pirimidinodiaminas de acordo com a fórmula estrutural (I). Assim, noutra forma de realização ilustrativa, pró-fármacos dos compostos da invenção são compostos de acordo com a fórmula estrutural (II):



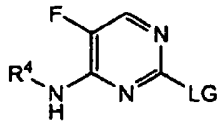
incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^2, R^4 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I); e
R^{2b} e R^{4b} são, cada um, independentemente entre si, um pró-grupo.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona composições compreendendo um ou mais compostos da invenção e um transportador, excipiente ou diluente apropriado. A natureza exata do transportador, excipiente ou diluente dependerá da utilização desejada para a composição e pode variar, desde ser

adequado ou aceitável para utilizações veterinárias até ser adequado ou aceitável para utilização humana.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona intermediários úteis para sintetizar os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção. A presente invenção proporciona um composto 4-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (IIIA):

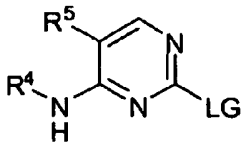


(IIIA)

e respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos em que:

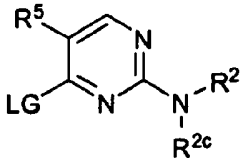
R^4 é como definido acima para a fórmula I; e
LG é um grupo abandonante selecionado do grupo que consiste em halo, metanossulfoniloxi, trifluorometanossulfoniloxi, p-toluenossulfoniloxi, benzenossulfoniloxi ou metanitro-benzenossulfoniloxi.

Também são aqui descritos intermediários que são 4-pirimidinoaminas de acordo com a fórmula estrutural (III):



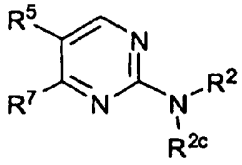
incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que R^4 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I); LG é um grupo abandonante, tal como, por exemplo, $-S(O)_2Me$, -SMe ou halo (por exemplo, F, Cl, Br, I).

Também são aqui descritos intermediários que são 2-pirimidinoaminas de acordo com a fórmula estrutural (IV):



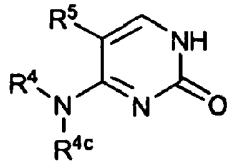
incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que R^2 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I); LG é um grupo abandonante, tal como, por exemplo, $-S(O)_2Me$, -SMe ou halo (por exemplo, F, Cl, Br, I) e R^{2c} é hidrogénio ou um pró-grupo.

Também são descritos intermediários que são 4-amino- ou 4-hidroxi-2-pirimidinoaminas de acordo com a fórmula estrutural (V):



incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que R^2 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I), R^7 é um grupo amino ou hidroxilo e R^{2c} é hidrogénio ou um pró-grupo.

Também são descritos intermediários que são citosinas substituídas na posição N4 de acordo com a fórmula estrutural (VI):



incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que R^4 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I) e R^{4c} é hidrogénio ou um pró-grupo.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona métodos

para sintetizar os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção. Numa forma de realização, o método envolve a reação de uma 4-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (III) com uma amina de fórmula H^2N-R^2, em que R^2 é como previamente definido para a fórmula estrutural (IV), para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I).

É descrito um método que envolve a reação de uma 2-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (IV) com uma amina de fórmula R^4-NH_2, em que R^4 é como previamente definido para a fórmula estrutural (III), para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I).

É descrito um método que envolve a reação de uma 4-amino-2-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (V) (em que R^7 é um grupo amino) com uma amina de fórmula R^4-NH^2, em que R^4 é como definido para a fórmula estrutural (III), para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I). Alternativamente, a 4-amino-2-pirimidinoamina pode reagir com um composto de fórmula R^4-LG, em que R^4 é como previamente definido para a fórmula estrutural (I) e LG é um grupo abandonante.

É descrito um método que envolve a halogenação de uma 4-hidroxi-2-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (V) (R^7 é um grupo hidroxilo) para dar origem a uma 2-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (IV), e reação desta pirimidinoamina com uma amina apropriada, como descrito acima.

É descrito um método que envolve a halogenação de uma citosina substituída na posição N4 de acordo com a fórmula estrutural

(VI) para dar origem a uma 4-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (III), e reação desta pirimidinoamina com uma amina apropriada, como descrito acima.

Os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção são inibidores potentes da desgranulação de células imunológicas, tais como mastócitos, basófilos, neutrófilos e/ou eosinófilos. Assim, ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona métodos de regulação, e em particular de inibição, da desgranulação dessas células. O método envolve genericamente contactar uma célula que sofre desgranulação com uma quantidade de um composto 2,4-pirimidinodiamina ou pró-fármaco da invenção, ou um respetivo sal aceitável, hidrato, solvato, N-óxido e/ou composição, eficaz para regular ou inibir a desgranulação da célula. O método de acordo com a sua invenção é praticado em contextos *in vitro*. Em contextos *in vivo*, o método pode ser praticado como uma abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças caraterizadas, causadas ou associadas a desgranulação celular. Assim, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I como definidos acima e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido para utilização na inibição da desgranulação de uma célula, num animal, capaz de sofrer desgranulação.

Não pretendendo ficar restringido por qualquer teoria de operação, dados bioquímicos confirmam que os compostos 2,4-pirimidinodiamina exercem o seu efeito inibidor da desgranulação, pelo menos em parte, por bloqueio ou inibição da(s) cascata(s) de transdução do sinal iniciada(s) por reticulação dos recetores de Fc de alta afinidade para IgE ("FcεRI") e/ou IgG ("FcγRI"). De facto, os compostos 2,4-pirimidinodiamina são inibidores potentes da desgranulação mediada por FcεRI e mediada por FcγRI. Em consequência, os compostos 2,4-pirimidina podem ser utilizados para inibir

estas cascatas de sinalização de recetores Fc em qualquer tipo de célula que expressa esses recetores FcεRI e/ou FcγRI, incluindo mas não se limitando a macrófagos, mastócitos, basófilos, neutrófilos e/ou eosinófilos.

Os métodos também permitem a regulação, e em particular a inibição de processos a jusante que ocorrem em consequência da ativação dessa(s) cascata(s) de sinalização de recetores Fc. Esses processos a jusante incluem, mas não estão limitados a desgranulação mediada por FcεRI e/ou mediada por FcγRI, produção de citoquinas e/ou a produção e/ou libertação de mediadores de lípidos, tais como leucotrienos e prostaglandinas. O método envolve genericamente contactar uma célula que expressa um recetor Fc, como um dos tipos de células discutidos acima, com uma quantidade de um composto 2,4-pirimidinodiamina ou pró-fármaco da invenção, ou um respetivo sal aceitável, hidrato, solvente, N-óxido e/ou composição, eficaz para regular ou inibir a cascata de sinalização de recetores Fc e/ou um processo a jusante efetuado pela ativação desta cascata de sinalização. O método pode ser praticado em contextos *in vitro* ou em contextos *in vivo* como uma abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças caraterizadas, causadas ou associadas à cascata de sinalização de recetores Fc, tais como doenças devidas à libertação de mediadores químicos específicos de grânulos por desgranulação, a libertação e/ou síntese de citoquinas e/ou a libertação e/ou síntese de mediadores de lípidos, como leucotrienos e prostaglandinas.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I como definidos acima e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido para utilização num método de tratamento e/ou prevenção de uma doença caraterizada, causada ou associada à libertação de mediadores químicos em

consequência da ativação de cascatas de sinalização de recetores Fc, tais como as cascatas de sinalização de FcεRI e/ou FcγRI. Os métodos podem ser praticados em animais, em contextos veterinários, ou em humanos. Os métodos envolvem genericamente a administração, a um sujeito animal ou humano, de uma quantidade de um composto 2,4-pirimidinodiamina da invenção, ou de um respetivo sal aceitável, hidrato, solvato, N-óxido e/ou composição, eficaz para tratar ou prevenir a doença. Como previamente discutido, a ativação da cascata de sinalização de recetores FcεRI ou FcγRI em certas células imunológicas conduz à libertação e/ou síntese de uma variedade de substâncias químicas que são mediadores farmacológicos de uma grande variedade de doenças. Quaisquer dessas doenças podem ser tratadas ou prevenidas.

Por exemplo, em mastócitos e basófilos, a ativação da cascata de sinalização de FcεRI ou FcγRI conduz à libertação imediata (isto é, num período de 1-3 minutos da ativação do recetor) de mediadores pré-formados de reações de hipersensibilidade atópicas e/ou do Tipo I (por exemplo, histamina, proteases, tais como triptase, etc.) via o processo de desgranulação. Essas reações de hipersensibilidade atópicas ou do Tipo I incluem, mas não estão limitadas a reações anafiláticas a alergénios ambientais e outros (por exemplo, pólenes, insetos e/ou venenos de animais, alimentos, fármacos, corantes de contraste, etc.), reações anafilactoides, febre dos fenos, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, asma alérgica, dermatite atópica, eczema, urticária, perturbações das mucosas, perturbações em tecidos e certas perturbações gastrointestinais.

A libertação imediata dos mediadores pré-formados via desgranulação é seguida da libertação e/ou síntese de uma variedade de outros mediadores químicos, incluindo, entre

outros, fator de ativação de plaquetas (PAF), prostaglandinas e leucotrienos (por exemplo, LTC4) e a síntese e libertação *de novo* de citoquinas, tais como TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. O primeiro destes dois processos ocorre aproximadamente 3-30 minutos após a ativação dos recetores; o último ocorre aproximadamente 30 minutos - 7 horas após a ativação dos recetores. Pensa-se que estes mediadores de "fase tardia" sejam, em parte, responsáveis pelos sintomas crónicos das reações de hipersensibilidade atópicas e de Tipo I acima listadas, e, adicionalmente, são mediadores químicos de inflamação e doenças inflamatórias (por exemplo, osteoartrite, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino idiopática, síndroma do intestino irritável, cólon espástico, etc.), formação de cicatrizes de baixo grau (por exemplo, escleroderma, fibrose aumentada, queloides, cicatrizes pós-cirúrgicas, fibrose pulmonar, espasmos vasculares, enxaqueca, lesão de reperfusão e pós-enfarte do miocárdio), e complexo ou síndroma seca. Todas estas doenças podem ser tratadas ou prevenidas.

Doenças adicionais que podem ser tratadas ou prevenidas incluem doenças associadas a patologia de basófilos e/ou mastócitos. Exemplos dessas doenças incluem, mas não estão limitadas a doenças da pele, tais como escleroderma, doenças cardíacas, tais como pós-enfarte do miocárdio, doenças pulmonares, tais como alterações ou remodelação de músculos pulmonares e doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), e doenças dos intestinos, tais como síndroma inflamatório do intestino (cólon espástico).

Os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção também são inibidores potentes da tirosina quinase Syk quinase. Assim, ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona um método *in vitro* de regulação, e em particular de inibição da

atividade da Syk quinase. O método envolve genericamente contactar uma Syk quinase, ou uma célula compreendendo uma Syk quinase, com uma quantidade de um composto 2,4-pirimidinodiamina da invenção, ou um respetivo sal aceitável, hidrato, solvato, N-óxido e/ou composição, eficaz para regular ou inibir a atividade da Syk quinase. Numa forma de realização, a Syk quinase é uma Syk quinase isolada ou recombinante. A presente invenção também proporciona um composto de fórmula I como definido acima e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido para inibir uma Syk quinase. Numa forma de realização, a Syk quinase é uma Syk quinase endógena ou recombinante expressa por uma célula, por exemplo, um mastócito ou um basófilo.

Em contextos *in vivo*, os compostos destinam-se a utilização numa abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças caraterizadas, causadas ou associadas a atividade de Syk quinase.

Não pretendendo ficar restringido por qualquer teoria particular de operação, crê-se que os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção inibem a desgranulação celular e/ou a libertação de outros mediadores químicos principalmente por inibição da Syk quinase que fica ativada pelo homodímero de cadeias gama do FcεRI (ver, por exemplo, FIG. 2). Este homodímero de cadeias gama é partilhado por outros recetores Fc, incluindo FcγRI, FcγRIII e FcαRI. Para todos estes recetores, a transdução do sinal intracelular é mediada pelo homodímero de cadeias gama comum. A ligação e agregação desses recetores originam o recrutamento e ativação de tirosina quinases, como Syk quinase. Em consequência destas atividades de sinalização comuns, os compostos 2,4-pirimidinodiamina descritos aqui podem ser utilizados para regular, e em particular inibir as cascatas de sinalização de recetores Fc

possuindo este homodímero de cadeias gama, tais como FcεRI, FcγRI, FcγRIII e FcαRI, bem como as respostas celulares induzidas através destes recetores.

É conhecido que a Syk quinase desempenha um papel crítico noutras cascatas de sinalização. Por exemplo, a Syk quinase é um efetor da sinalização de recetores de células B (BCR) (Turner *et al.*, 2000, *Immunology Today* 21: 148-154) e é um componente essencial da sinalização de integrinas beta(1), beta(2) e beta(3) em neutrófilos (Mocsai *et al.*, 2002, *Immunity* 16: 547-558). Uma vez que os compostos 2,4-pirimidinodiamina descritos aqui são inibidores potentes da Syk quinase, podem ser utilizados para regular, e em particular inibir qualquer cascata de sinalização onde a Syk desempenhe um papel, como, por exemplo, as cascatas de sinalização de recetores Fc, BCR e integrinas, bem como as respostas celulares induzidas através destas cascatas de sinalização. A resposta celular particular regulada ou inibida dependerá, em parte, do tipo de células e cascata de sinalização de recetores específicos, como é bem conhecido na área. Exemplos não limitadores de respostas celulares que podem ser reguladas ou inibidas com os compostos 2,4-pirimidinodiamina incluem explosão respiratória, adesão celular, desgranulação celular, disseminação celular, migração celular, fagocitose (por exemplo, em macrófagos), fluxo de iões cálcio (por exemplo, em mastócitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos e células B), agregação de plaquetas e maturação celular (por exemplo, em células B).

Assim, noutro aspeto, a presente invenção proporciona métodos de regulação, e em particular de inibição de cascatas de transdução do sinal nas quais a Syk desempenha um papel. O método envolve genericamente contactar um recetor dependente de Syk, ou uma célula que expressa um recetor dependente de

Syk, com uma quantidade de um composto 2,4-pirimidinodiamina da invenção, ou um respetivo sal aceitável, hidrato, solvato, N-óxido e/ou composição, eficaz para regular ou inibir a cascata de transdução do sinal. Os métodos também podem ser utilizados para regular, e em particular inibir processos ou respostas celulares a jusante induzidos por ativação da cascata de transdução do sinal particular dependente de Syk. Os métodos podem ser praticados para regular qualquer cascata de transdução do sinal onde é desconhecido ou posteriormente descoberto que a Syk desempenha um papel. Os métodos da invenção são praticados em contextos *in vitro*. Em contextos *in vivo*, os métodos são uma abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças caraterizadas, causadas ou associadas a ativação da cascata de transdução do sinal dependente de Syk. Exemplos não limitadores dessas doenças incluem as previamente discutidas.

5. DESCRIÇÃO BREVE DAS FIGURAS

FIG. 1 proporciona um esquema que ilustra a produção de IgE induzida por alergénios e consequente libertação de mediadores químicos pré-formados e outros a partir de mastócitos;

FIG. 2 proporciona um esquema que ilustra a cascata de transdução do sinal de FcεR1 conducente a desgranulação de mastócitos e/ou basófilos;

FIG. 3 proporciona um esquema que ilustra os pontos de ação putativos de compostos que inibem seletivamente a desgranulação a montante mediada por FcεRI e compostos que inibem a desgranulação mediada por FcεRI e induzida por ionomicina;

FIG. 4 proporciona gráficos que ilustram os efeitos de certos compostos 2,4-pirimidinodiamina, DMSO (controlo) e ionomicina no fluxo de Ca^{2+} em células CHMC;

FIG. 5 proporciona gráficos que ilustram a atividade inibidora imediata dos compostos R921218 e R926495;

FIG. 6 proporciona um gráfico que ilustra o efeito da remoção por lavagem na atividade inibidora dos compostos R921218 e R921302;

FIG. 7 proporciona dados que mostram que concentrações variáveis dos compostos R921218 (A) e R921219 (B) inibem a fosforilação de várias proteínas a jusante da Syk quinase na cascata de transdução do sinal de recetores de IgE em células BMMC ativadas;

FIG. 8 proporciona dados que mostram a inibição com resposta à dose da fosforilação por Syk quinase de um substrato endógeno (LAT) e um substrato peptídico na presença de concentrações crescentes dos compostos R921218 (X), R921219 (Y) e R921304 (Z);

FIG. 9 proporciona dados que mostram que a inibição da Syk quinase pelo composto R921219 é competitiva para ATP;

FIG. 10 proporciona dados que mostram que concentrações variáveis dos compostos R921219 (A) e R218218 (B) inibem a fosforilação de proteínas a jusante da Syk quinase, mas não da LYN quinase, na cascata de transdução do sinal de FcεRI em células CHMC ativadas; também é mostrada a inibição da fosforilação de proteínas a jusante da LYN quinase mas não da Syk quinase, na presença de um inibidor conhecido da LYN quinase (PP2); e

FIGS. 11A-D proporcionam dados que mostram a inibição da fosforilação de proteínas a jusante da Syk quinase na cascata de transdução do sinal de FcεRI em células BMMC.

6. DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

6.1. Definições

Pretende-se que os termos seguintes, como usados aqui, tenham os significados seguintes:

"Alquilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente, de cadeia ramificada, linear ou cíclica, saturado ou insaturado, possuindo o número relatado de átomos de carbono (isto é, C1-C6 significa um até seis átomos de carbono) derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcano, alceno ou alcino paterno. Grupos alquilo típicos incluem, mas não estão limitados a metilo; etilos, tais como etanilo, etenilo, etinilo; propilos, tais como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos, tais como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; e afins. Quando forem pretendidos níveis específicos de saturação emprega-se a nomenclatura "alcanilo," "alcenilo" e/ou "alcinilo", como definido em baixo. Em formas de realização preferidas, os grupos alquilo são (C1-C6) alquilo.

"Alcanilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um alquilo saturado de cadeia ramificada, linear ou cíclica, derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcano paterno. Grupos alcanilo típicos incluem, mas não estão limitados a metanilo; etanilo; propanilos, tais como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos, tais como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; e afins. Em formas de realização preferidas, os grupos alcanilo são (C1-C6) alcanilo.

"Alcenilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um alquilo insaturado de cadeia ramificada, linear ou cíclica possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alceno paterno. O grupo pode estar na conformação *cis* ou *trans* em redor da(s) ligação(ligações) dupla(s). Grupos alcenilo típicos incluem, mas não estão limitados a etenilo; propenilos, tais como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tais como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; e afins. Em formas de realização preferidas, o grupo alcenilo é (C2-C6) alcenilo.

"Alcinilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um alquilo insaturado de cadeia ramificada, linear ou cíclica possuindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, derivado da remoção de um átomo de

hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcino paterno. Grupos alcinilo típicos incluem, mas não estão limitados a etinilo; propinilos, tais como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos, tais como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; e afins. Em formas de realização preferidas, o grupo alcinilo é (C2-C6) alcinilo.

"Alquildiilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado, de cadeia ramificada, linear ou cíclica, possuindo o número relatado de átomos de carbono (isto é, C1-C6 significa desde um até seis átomos de carbono) derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de cada um de dois átomos de carbono diferentes de um alcano, alceno ou alcino paterno, ou da remoção de dois átomos de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcano, alceno ou alcino paterno. Os dois centros radicais monovalentes ou cada valência do centro radical divalente podem formar ligações com os mesmos átomos ou átomos diferentes. Grupos alquildiilo típicos incluem, mas não estão limitados a metanodiilo; etildiilos, tais como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos, tais como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos, tais como, butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metanilideno-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo,

buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etc.; e afins. Quando forem pretendidos níveis específicos de saturação emprega-se a nomenclatura alcanildiilo, alcenildiilo e/ou alcinildiilo. Quando for especificamente pretendido que as duas valências estejam no mesmo átomo de carbono emprega-se a nomenclatura "alquilideno". Em formas de realização preferidas, o grupo alquildiilo é (C1-C6) alquildiilo. Também são preferidos grupos alcanildiilo acíclicos saturados nos quais os centros radicais estão nos carbonos terminais, por exemplo, metanodiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); e afins (também chamados de alquilenos, definidos *infra*).

"Alquileno", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquildiilo saturado ou insaturado de cadeia linear possuindo dois centros radicais monovalentes terminais, derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de cada um dos dois átomos de carbono terminais do alcano, alceno ou alcino paterno de cadeia linear. A localização de uma ligação dupla ou ligação tripla, se estiver presente, num alquileno particular é indicada entre parênteses retos. Grupos alquileno típicos incluem, mas não estão limitados a metano; etilenos, tais como etano, eteno, etino; propilenos, tais como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etc.; butilenos, tais como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino, etc.; e afins. Quando forem pretendidos níveis de saturação específicos emprega-se a nomenclatura alcano, alceno e/ou alcino. Em formas de realização preferidas, o grupo alquileno é (C1-C6) ou (C1-C3) alquileno. Também são

preferidos grupos alcano saturados de cadeia linear, por exemplo, metano, etano, propano, butano, e afins.

"Heteroalquilo", Heteroalcanilo", Heteroalcenilo", Heteroalcinilo", Heteroalquildiilo" e "Heteroalquileno", por si próprios ou como parte de outro substituinte, referem-se a grupos alquilo, alcanilo, alcenilo, alcinilo, alquildiilo e alquileno, respetivamente, em que um ou mais dos átomos de carbono estão, cada um independentemente, substituídos por heteroátomos ou grupos heteroatómicos iguais ou diferentes. Heteroátomos e/ou grupos heteroatómicos típicos que podem substituir os átomos de carbono incluem, mas não estão limitados a -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)NR'-$, $-S(O)_2NR'-$, e afins, incluindo combinações destes, em que cada R' é independentemente hidrogénio ou (C1-C6) alquilo.

"Cicloalquilo" e "Heterocicloalquilo", por si próprios ou como parte de outro substituinte, referem-se a versões cíclicas de grupos "alquilo" e "heteroalquilo", respetivamente. Para grupos heteroalquilo, um heteroátomo pode ocupar a posição que está ligada ao restante da molécula. Grupos cicloalquilo típicos incluem, mas não estão limitados a ciclopropilo; ciclobutilos, tais como ciclobutanilo e ciclobutenilo; ciclopentilos, tais como ciclopentanilo e ciclopentenilo; ciclo-hexilos, tais como ciclo-hexanilo e ciclo-hexenilo; e afins. Grupos heterocicloalquilo típicos incluem, mas não estão limitados a tetra-hidrofuranilo (por exemplo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, etc.), piperidinilo (por exemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, etc.), morfolinilo (por exemplo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, etc.), piperazinilo (por exemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, etc.), e afins.

"Ponte Heteroatómica Acíclica" refere-se a uma ponte divalente

em que os átomos da cadeia principal são exclusivamente heteroátomos e/ou grupos heteroatómicos. Pontes heteroatómicas acíclicas típicas incluem, mas não estão limitadas a -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NR'-, $-S(O)_2NR'-$, e afins, incluindo respetivas combinações, em que cada R' é independentemente hidrogénio ou (C1-C6) alquilo.

"Sistema em Anel Aromático Paterno" refere-se a um sistema em anel insaturado cíclico ou policíclico possuindo um sistema de eletrões π conjugados. Na definição de "sistema em anel aromático paterno" estão especificamente incluídos sistemas de anéis fundidos em que um ou mais dos anéis são aromáticos e um ou mais dos anéis são saturados ou insaturados, tais como, por exemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, tetra-hidronaftaleno, etc. Sistemas de anéis aromáticos paternos típicos incluem, mas não estão limitados a aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, indaceno, s-indaceno, indanO, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, tetra-hidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno e afins, bem como os vários isómeros hidro respetivos.

"Arilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente possuindo o número relatado de átomos de carbono (isto é, C5-C15 designa desde 5 até 15 átomos de carbono) derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um sistema em anel aromático paterno. Grupos arilo típicos incluem, mas não estão limitados a grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno,

hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, e afins, bem como os vários isómeros hidro respetivos. Em formas de realização preferidas, o grupo arilo é (C5-C15) arilo, em que (C5-C10) é ainda mais preferido. Arilos particularmente preferidos são ciclopentadienilo, fenilo e naftilo.

"Arilarilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo hidrocarboneto monovalente derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um sistema em anel no qual dois ou mais sistemas de anéis aromáticos paternos iguais ou diferentes estão unidos diretamente por uma ligação simples, em que o número dessas junções diretas de anéis é menos um do que o número de sistemas de anéis aromáticos paternos envolvidos. Grupos arilarilo típicos incluem, mas não estão limitados a bifenilo, trifenilo, fenil-naftilo, binaftilo, bifenil-naftilo, e afins. Quando for especificado o número de átomos de carbono num grupo arilarilo, os números referem-se aos átomos de carbono compreendendo cada anel aromático paterno. Por exemplo, (C5-C15) arilarilo é um grupo arilarilo em que cada anel aromático compreende desde 5 até 15 carbonos, por exemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo, fenilnaftilo, etc. Preferivelmente, cada sistema em anel aromático paterno de um grupo arilarilo é independentemente um (C5-C15) aromático, mais preferivelmente um (C5-C10) aromático. Também são preferidos grupos arilarilo nos quais todos os sistemas de anéis aromáticos paternos são idênticos, por exemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo, trinaftilo, etc.

"Biarilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte,

refere-se a um grupo arilarilo possuindo dois sistemas aromáticos paternos idênticos unidos diretamente por uma ligação simples. Grupos biarilo típicos incluem, mas não estão limitados a bifenilo, binaftilo, biantracilo, e afins. Preferivelmente, os sistemas de anéis aromáticos são (C5-C15) anéis aromáticos, mais preferivelmente (C5-C10) anéis aromáticos. Um grupo biarilo particularmente preferido é bifenilo.

"Arilalquilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquilo acíclico no qual um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3, está substituído por um grupo arilo. Grupos arilalquilo típicos incluem, mas não estão limitados a benzilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobenzilo, 2-naftofeniletan-1-ilo e afins. Quando forem pretendidas frações alquilo específicas emprega-se a nomenclatura arilalcanilo, arilalcenilo e/ou arilalcinilo. Em formas de realização preferidas, o grupo arilalquilo é (C6-C21) arilalquilo, por exemplo, a fração alcanilo, alcenilo ou alcinilo do grupo arilalquilo é (C1-C6) e a fração arilo é (C5-C15). Em formas de realização particularmente preferidas, o grupo arilalquilo é (C6-C13), por exemplo, a fração alcanilo, alcenilo ou alcinilo do grupo arilalquilo é (C1-C3) e a fração arilo é (C5-C10).

"Sistema em Anel Heteroaromático Paterno" refere-se a um sistema em anel aromático paterno no qual um ou mais átomos de carbono estão, cada um independentemente, substituídos por heteroátomos ou grupos heteroatómicos iguais ou diferentes. Heteroátomos ou grupos heteroatómicos típicos para substituir os átomos de carbono incluem, mas não estão limitados a N, NH, P, O, S, S(O), $S(O)_2$, Si, etc. Na definição de "sistemas de

anéis heteroaromáticos paternos" estão especificamente incluídos sistemas de anéis fundidos em que um ou mais dos anéis são aromáticos e um ou mais dos anéis são saturados ou insaturados, tais como, por exemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indolo, indolino, xanteno, etc. Na definição de "sistema de anéis heteroaromáticos paternos" também estão incluídos aqueles anéis reconhecidos que incluem substituintes comuns, tais como, por exemplo, benzopirona e 1-metil-1,2,3,4-tetrazolo. Da definição de "sistema de anéis heteroaromáticos paternos" estão especificamente excluídos anéis benzeno fundidos a polialquilenoglicóis cíclicos, tais como polietilenoglicóis cíclicos. Sistemas de anéis heteroaromáticos paternos típicos incluem, mas não estão limitados a acridina, benzimidazolo, benzisoxazolo, benzodioxano, benzodioxolo, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazolo, benzotiazolo, benzotriazolo, benzoxazina, benzoxazolo, benzoxazolina, carbazolo, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazolo, indazolo, indolo, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindolo, isoindolina, isoquinolina, isotiazolo, isoxazolo, naftiridina, oxadiazolo, oxazolo, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazolo, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazolo, tiadiazolo, tiazolo, tiofeno, triazolo, xanteno, e afins.

"Heteroarilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo heteroaromático monovalente possuindo o número relatado de átomos de anel (por exemplo, "com 5-14 membros" significa desde 5 até 14 átomos de anel), derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de um sistema de anel heteroaromático paterno. Grupos heteroarilo típicos incluem, mas não estão limitados a grupos

derivados de acridina, benzimidazolo, benzisoxazolo, benzodioxano, benzodiaxolo, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazolo, benzotiazolo, benzotriazolo, benzoxazina, benzoxazolo, benzoxazolina, carbazolo, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazolo, indazolo, indolo, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindolo, isoindolina, isoquinolina, isotiazolo, isoxazolo, naftiridina, oxadiazolo, oxazolo, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazolo, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazolo, tiadiazolo, tiazolo, tiofeno, triazolo, xanteno, e afins, bem como os vários isómeros hidro respetivos. Em formas de realização preferidas, o grupo heteroarilo é um heteroarilo de 5-14 membros, sendo particularmente preferido heteroarilo com 5-10 membros.

"Heteroaril-Heteroarilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo heteroaromático monovalente derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de um sistema em anel no qual dois ou mais sistemas de anéis heteroaromáticos paternos iguais ou diferentes estão unidos diretamente por uma ligação simples, em que o número dessas junções diretas de anéis é menos um do que o número de sistemas de anéis heteroaromáticos paternos envolvidos. Grupos heteroaril-heteroarilo típicos incluem, mas não estão limitados a bipiridilo, tripiridilo, piridilpurinilo, bipurinilo, etc. Quando for especificado o número de átomos, os números referem-se ao número de átomos que compreendem cada um desses sistemas de anéis heteroaromáticos paternos. Por exemplo, heteroaril-heteroarilo com 5-15 membros é um grupo heteroaril-heteroarilo em que cada sistema de anel heteroaromático paterno compreende desde 5 até 15 átomos, por exemplo, bipiridilo, tripuridilo, etc.

Preferivelmente, cada sistema de anel heteroaromático paterno é independentemente um heteroaromático com 5-15 membros, mais preferivelmente um heteroaromático com 5-10 membros. Também são preferidos grupos heteroaril-heteroarilo nos quais todos os sistemas de anéis heteroaromáticos paternos são idênticos.

"Bi-heteroarilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo heteroaril-heteroarilo possuindo dois sistemas de anéis heteroaromáticos paternos idênticos unidos diretamente por uma ligação simples. Grupos bi-heteroarilo típicos incluem, mas não estão limitados a bipiridilo, bipurinilo, biquinolinilo, e afins. Preferivelmente, os sistemas de anéis heteroaromáticos são anéis heteroaromáticos de 5-15 membros, mais preferivelmente anéis heteroaromáticos de 5-10 membros.

"Heteroarilalquilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3, está substituído por um grupo heteroarilo. Quando forem pretendidas frações alquilo específicas emprega-se a nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalcenilo e/ou heteroarilalcinilo. Em formas de realização preferidas, o grupo heteroarilalquilo é um heteroarilalquilo de 6-21 membros, por exemplo, a fração alcanilo, alcenilo ou alcinilo do heteroarilalquilo é (C1-C6) alquilo e a fração heteroarilo é um heteroarilo com 5-15 membros. Em formas de realização particularmente preferidas, o heteroarilalquilo é um heteroarilalquilo com 6-13 membros, por exemplo, a fração alcanilo, alcenilo ou alcinilo é (C1-C3) alquilo e a fração heteroarilo é um heteroarilo com 5-10 membros.

"Halogéneo" ou "Halo", por si próprios ou como parte de outro

substituinte, a menos que afirmado em contrário, referem-se a fluoro, cloro, bromo e iodo.

"Haloalquilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquilo no qual um ou mais dos átomos de hidrogénio estão substituídos por um halogéneo. Assim, pretende-se que o termo "haloalquilo" inclua mono-haloalquilos, di-haloalquilos, tri-haloalquilos, etc. até per-haloalquilos. Por exemplo, a expressão "(C1-C2) haloalquilo" includes fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

Os grupos definidos acima podem incluir prefixos e/ou sufixos que são habitualmente usados na área para criar grupos substituintes adicionais bem reconhecidos. Como exemplos, "alquiloxi" ou "alcoxi" refere-se a um grupo de fórmula -OR", "alquilamina" refere-se a um grupo de fórmula -NMR" e "dialquilamina" refere-se a um grupo de fórmula -NR"R", em que cada R" é independentemente um alquilo. Como outro exemplo, "haloalcoxi" ou "haloalquiloxi" refere-se a um grupo de fórmula -OR"', em que R"' é um haloalquilo.

"Grupo protetor" refere-se a um grupo de átomos que, quando ligado a um grupo funcional reativo numa molécula, mascara, reduz ou previne a reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo protetor pode ser seletivamente removido, consoante o desejado, no decurso de uma síntese. Exemplos de grupos protetores podem ser encontrados em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª Edição, 1999, John Wiley & Sons, NY, e Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Metods", Volumes 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Grupos protetores de amino representativos incluem, mas não estão limitados a grupos formilo, acetilo,

trifluoroacetilo, benzilo, benziloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanossulfonilo ("TES"), tritilo e tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxi-carbonilo ("NVOC") e afins. Grupos protetores de hidroxilo representativos incluem, mas não estão limitados àqueles em que o grupo hidroxilo é acilado ou alquilado, tais como éteres de benzilo e tritilo, bem como éteres de alquilo, éteres de tetra-hidropiranilo, éteres de trialquilsililo (por exemplo, grupos TMS ou TIPPS) e éteres de alilo.

"Pró-fármaco" refere-se a um derivado de um composto (fármaco) 2,4-pirimidinodiamina ativo que requer uma transformação nas condições de utilização, tal como dentro do corpo, para libertar o fármaco 2,4-pirimidinodiamina ativo. Pró-fármacos são frequente, mas não necessariamente, farmacologicamente inativos até serem convertidos no fármaco ativo. Pró-fármacos são tipicamente obtidos por mascaramento de um grupo funcional no fármaco 2,4-pirimidinodiamina, que se crê ser requerido, em parte, para atividade, com um pró-grupo (definido em baixo) para formar uma fração transportadora que sofre uma transformação, tal como clivagem, nas condições de utilização especificadas, para libertar o grupo funcional e, assim, o fármaco 2,4-pirimidinodiamina ativo. A clivagem da fração transportadora pode ocorrer espontaneamente, tal como por uma reação de hidrólise, ou pode ser catalisada ou induzida por outro agente, tal como por uma enzima, por luz, por ácido ou base, ou por uma alteração ou exposição a um parâmetro físico ou ambiental, tal como uma mudança de temperatura. O agente pode ser endógeno às condições de utilização, tal como uma enzima presente nas células às quais é administrado o pró-fármaco ou as condições acídicas do estômago, ou pode ser fornecido de modo exógeno.

É bem conhecida na área uma grande variedade de pró-grupos, bem como as frações transportadoras resultantes, adequados para mascarar grupos funcionais nos compostos 2,4-pirimidinodiaminas ativos de modo a originar pró-fármacos. Por exemplo, um grupo funcional hidroxilo pode ser mascarado na forma de uma fração transportadora de sulfonato, éster ou carbonato, que pode ser hidrolisada *in vivo* para dar origem ao grupo hidroxilo. Um grupo funcional amino pode ser mascarado na forma de uma fração transportadora de amida, carbamato, imina, ureia, fosfenilo, fosforilo ou sulfenilo, que pode ser hidrolisada *in vivo* para dar origem ao grupo amino. Um grupo carboxilo pode ser mascarado na forma de uma fração transportadora de éster (incluindo ésteres e tioésteres de sililo), amida ou hidrazida, que pode ser hidrolisada *in vivo* para dar origem ao grupo carboxilo. Outros exemplos específicos de pró-grupos adequados e suas frações transportadoras respetivas serão claros para os profissionais.

"Pró-grupo" refere-se a um tipo de grupos protetores que, quando utilizado para mascarar um grupo funcional num fármaco 2,4-pirimidinodiamina ativo para formar uma fração transportadora, converte o fármaco num pró-fármaco. Pró-grupos são tipicamente ligados ao grupo funcional do fármaco *via* ligações que podem ser clivadas nas condições de utilização especificadas. Assim, um pró-grupo é aquela porção de uma fração transportadora que é clivada para libertar o grupo funcional nas condições de utilização especificadas. Como exemplo específico, uma fração transportadora de amida de fórmula $-NH-C(O)CH_3$ compreende o pró-grupo $-C(O)CH_3$.

"Recetor Fc" refere-se a um membro da família de moléculas da superfície celular que se liga à porção Fc (contendo a região constante específica) de uma imunoglobulina. Cada recetor Fc

liga-se a imunoglobulinas de um tipo específico. Por exemplo, o recetor Fcα ("FcαR") liga-se a IgA, o FcεR liga-se a IgE e o FcγR liga-se a IgG.

A família FcαR inclui o recetor de Ig polimérico envolvido no transporte epitelial de IgA/IgM, o recetor específico para mieloide RcαRI (também denominado CD89), o Fcα/μR e pelo menos dois recetores de IgA alternativos (para uma revisão recente ver Monteiro & van de Winkel, 2003, *Annu. Rev. Immunol*, e-publicação adiantada. O FcαRI é expresso em neutrófilos, eosinófilos, monócitos/macrófagos, células dendríticas e células de kupfer. O FcαRI inclui uma cadeia alfa e o homodímero gama FcR que possui um motivo de ativação (ITAM) no domínio citoplasmático e fosforila a Syk quinase.

A família FcεR inclui dois tipos, designados FcεRI e FcεRII (também conhecido como CD23). FcεRI é um recetor de alta afinidade (liga-se à IgE com uma afinidade de cerca de 10^{10} M^{-1}) presente em mastócitos, basófilos e eosinófilos que procede à ancoragem da IgE monomérica à superfície celular. O FcεRI possui uma cadeia alfa, uma cadeia beta e o homodímero de cadeias gama discutido acima. O FcεRII é um recetor de baixa afinidade expresso em fagócitos mononucleares, linfócitos B, eosinófilos e plaquetas. O FcεRII compreende uma única cadeia polipeptídica e não inclui o homodímero de cadeias gama.

A família FcγR inclui três tipos, designados FcγRI (também conhecido como CD64), FcγRIII (também conhecido como CD32) e FcγRIII (também conhecido como CD16). O FcγRI é um recetor de alta afinidade (liga-se à IgG1 com uma afinidade de 10^{8} M^{-1}) presente em mastócitos, basófilos, células mononucleares, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas e fagócitos que procede à ancoragem de IgG monomérica à superfície da célula.

O FcγRI inclui uma cadeia alfa e o dímero de cadeias gama partilhado por FcoRI e FcεRI.

O FcγRII é um recetor de baixa afinidade expresso em neutrófilos, monócitos, eosinófilos, plaquetas e linfócitos B. O FcγRII inclui uma cadeia alfa, e não inclui o homodímero de cadeias gama discutido acima.

O FcγRIII é um recetor de baixa afinidade (liga-se à IgG1 com uma afinidade de $5x10^5$ M^{-1}) expresso em células NK, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e mastócitos. Compreende uma cadeia alfa e o homodímero gama partilhado por FcεRI, FcεRI e FεγRI.

Os profissionais reconhecerão que a estrutura de subunidades e propriedades de ligação destes vários recetores Fc, tipos de células que os expressam, não estão completamente caraterizados. A discussão acima reflete meramente a técnica atual respeitante a estes recetores (ver, por exemplo, "Immunobiology: The Immune System in Healt & Disease", 5ª Edição, Janeway *et al.*, Editores, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, Figura 9.30 na página 371), e não é pretendido que seja limitadora da miríade de cascatas de sinalização de recetores que podem ser reguladas com os compostos descritos aqui.

"Desgranulação Mediada por Recetores Fc" ou "Desgranulação Induzida por Recetores Fc" refere-se a desgranulação que ocorre *via* uma cascata de transdução do sinal de recetores Fc iniciada por reticulação de um recetor Fc.

"Desgranulação Induzida por IgE" ou "Desgranulação Mediada por FcεRI" refere-se a desgranulação que ocorre via a cascata de transdução do sinal de recetores de IgE iniciada por reticulação de IgE ligada a FcεR1. A reticulação pode ser

induzida por um alergénio ou outro agente de ligação multivalente específico para IgE, tal como um anticorpo anti-IgE. Referindo-nos à FIG. 2, em mastócitos e/ou basófilos, a cascata de sinalização de FcεRI conducente à desgranulação pode ser interrompida em duas fases: a montante e a jusante. A fase a montante inclui todos os processos que ocorrem antes da mobilização de iões cálcio (ilustrada como "Ca^{2+}" na FIG. 2; ver também FIG. 3). A fase a jusante inclui a mobilização de iões cálcio e todos os processos a jusante. Os compostos que inibem a desgranulação mediada por FcεRI podem atuar em qualquer ponto ao longo da cascata de transdução do sinal mediada por FcεRI. Os compostos que inibem seletivamente a desgranulação mediada FcεRI a montante atuam de modo a inibir essa porção da cascata de sinalização de FcεRI a montante do ponto onde é induzida mobilização de iões cálcio. Em ensaios baseados em células, compostos que inibem seletivamente a desgranulação mediada por FcεRI a montante inibem a desgranulação de células, tais como mastócitos ou basófilos, que são ativadas ou estimuladas com um alergénio ou agente de ligação específico para IgE (como um anticorpo anti-IgE), mas não inibem de modo apreciável a desgranulação de células que são ativadas ou estimuladas com agentes de desgranulação que se desviam da via de sinalização de FcεRI, tais como, por exemplo, os ionóforos de cálcio ionomicina e A23187.

"Desgranulação Induzida por IgG" ou "Desgranulação Mediada por FcγRI" refere-se a desgranulação que ocorre via a cascata de transdução do sinal de FcγRI iniciada por reticulação de IgG ligada a FcγRI. A reticulação pode ser induzida por um alergénio ou outro agente de ligação multivalente específico para IgG, tal como um anticorpo anti-IgG ou fragmento. Tal como a cascata de sinalização de FcεRI, em mastócitos e basófilos, a cascata de sinalização de FcγRI também conduz a desgranulação, que pode ser interrompida nas mesmas duas

fases: a montante e a jusante. De modo semelhante à desgranulação mediada por FcεRI, compostos que inibem seletivamente a desgranulação mediada por FcγRI a montante atuam a montante do ponto onde é induzida mobilização de iões cálcio. Em ensaios baseados em células, compostos que inibem seletivamente a desgranulação mediada por FcγRI a montante inibem a desgranulação de células, tais como mastócitos ou basófilos, que são ativadas ou estimuladas com um alergénio ou agente de ligação específico para IgG (como um anticorpo anti-IgG ou fragmento), mas não inibem de modo apreciável a desgranulação de células que são ativadas ou estimuladas com agentes de desgranulação que se desviam da via de sinalização de FcγRI, tais como, por exemplo, os ionóforos de cálcio ionomicina e A23187.

"Desgranulação Induzida por Ionóforos" ou "Desgranulação Mediada por Ionóforos" refere-se a desgranulação de uma célula, tal como um mastócito ou basófilo, que ocorre por exposição a um ionóforo de cálcio, tal como, por exemplo, ionomicina ou A23187.

"Syk Quinase" refere-se à proteína tirosina quinase do baço não recetora (citoplasmática) bem conhecida de 72 kDa expressa em células B e outras células hematopoiéticas. A Syk quinase inclui dois domínios de homologia com Src 2 (SH2) de consenso em série que se ligam a motivos de ativação imunorrecetores baseados em tirosina ("ITAMs") fosforilados, um domínio de "ligação" e um domínio catalítico (quanto a uma revisão da estrutura e função da Syk quinase ver Sada *et al.*, 2001, *J. Biochem. (Tokyo)* 130: 177-186); ver também Turner *et al.*, 2000, *Immunology Today* 21: 148-154). A Syk quinase tem sido extensamente estudada como um efetor da sinalização de recetores de células B (BCR) (Turner *et al.*, 2000, *supra*). A Syk quinase também é crítica para a fosforilação por tirosina

de múltiplas proteínas que regulam vias importantes a partir de imunorrecetores, tais como cascatas de mobilização de Ca^{2+} e de proteína quinases ativadas por mitogénios (MAPK) (ver, por exemplo, FIG. 2) e desgranulação. A Syk quinase também desempenha um papel crítico na sinalização de integrinas em neutrófilos (ver, por exemplo, Mocsai *et al*. 2002, *Immunity* 16: 547-558).

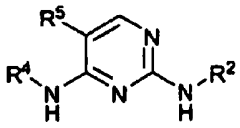
Como usado aqui, Syk quinase inclui quinases de qualquer espécie de animal, incluindo mas não limitado a *homo sapiens*, símios, bovinos, porcinos, roedores, etc., reconhecidas como pertencentes à família Syk. Estão especificamente incluídas isoformas, variantes de processamento, variantes alélicas, mutantes, de ocorrência natural e fabricados pelo homem. As sequências de aminoácidos dessas Syk quinases são bem conhecidas e são disponibilizadas pela GENBANK. Exemplos específicos de mRNAs que codificam diferentes isoformas da Syk quinase humana podem encontrar-se no número de acesso da GENBANK gi|21361552|ref|NM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1| HSSYKPTK[496899] e gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399 [15030258].

Os profissionais apreciarão que tirosina quinases pertencentes a outras famílias podem ter sítios ativos ou bolsas de ligação cuja estrutura tridimensional é semelhante à da Syk. Em consequência desta semelhança estrutural, é esperado que essas quinases, aqui denominadas "miméticos da Syk," catalisem a fosforilação de substratos fosforilados pela Syk. Assim, será apreciado que essas Syk imitam cascatas de transdução do sinal nas quais esses miméticos da Syk desempenham um papel, e respostas biológicas efetuadas por esses miméticos da Syk e cascatas de sinalização dependentes de miméticos da Syk podem ser reguladas, e em particular inibidas com os compostos 2,4-pirimidinodiamina descritos aqui.

"Cascata de Sinalização Dependente de Syk" refere-se a uma cascata de transdução do sinal onde a Syk quinase desempenha um papel. Exemplos não limitadores de tais cascatas de sinalização dependentes de Syk incluem as cascatas de sinalização de FcαRI, FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrinaS.

6.2 Os Compostos 2,4-Pirimidinodiamina

Os compostos da invenção são, em geral, compostos 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I):



incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^2 é selecionado do grupo que consiste em fenilo monossubstituído na posição 3 ou 5 com um grupo R^8, fenilo di- ou trissubstituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo opcionalmente substituído como definido na reivindicação 1;
R^4 é selecionado do grupo que consiste em fenilo substituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo de 5-15 membros opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes;
R^5 é selecionado do grupo que consiste em -CN, -NC, fluoro, (C1-C3) haloalquilo, (C1-C3) per-haloalquilo, (C1-C3) fluoroalquilo, (C1-C3) perfluoroalquilo, $-CF_3$, (C1-C3) haloalcoxi, (C1-C3) per-haloalcoxi, (C1-C3) fluoroalcoxi, (C1-C3) perfluoroalcoxi, $-OCF_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ e $-C(O)OCF_3$;
R^8 é selecionado do grupo que consiste em R^e, R^b, R^c substituídos com um ou mais dos grupos R^a ou R^b iguais ou

diferentes, $-OR^a$ substituído com um ou mais dos R^a ou P^b iguais ou diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mRb^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

cada R^a é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada R^b é um grupo adequado selecionado independentemente do grupo que consiste em =O, $-OR^d$, (C1-C3) haloalquiloxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halogéneo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$ $-ÖC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ e $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c é independentemente um grupo protetor ou R^a, ou, alternativamente, dois R^c são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um ciclo-heteroalquilo ou heteroarilo de 5 até 8 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos heteroátomos adicionais iguais ou diferentes e que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a iguais ou diferentes;

cada R^d é independentemente um grupo protetor ou R^a;
cada R^e é selecionado independentemente do grupo que consiste em (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;
cada m é independentemente um inteiro desde 1 até 3; e
cada n é independentemente um inteiro desde 0 até 3;
em que um grupo protetor pode ser um grupo protetor de amino que é formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benzilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetanossulfonilo, tritilo, tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ou nitro-veratriloxicarbonilo;
ou um grupo protetor de hidroxilo no qual o grupo hidroxilo é acilado ou alquilado para formar um éter de benzilo, éter de tritilo, éter de alquilo, éter de tetra-hidropiranilo, éter de trialquilsililo ou éter de alilo;

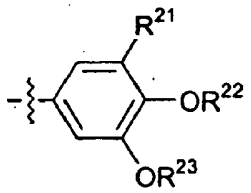
com as condições seguintes:

(1) quando R^2 for um fenilo substituído, então R^5 será diferente de ciano;
(2) quando R^2 e R^4 forem, cada um independentemente, um pirrolo ou indolo substituído ou não substituído, então o R^2 e R^4 estarão ligados ao restante da molécula via um átomo de carbono do anel; e
(3) o composto não é nenhum dos seguintes:

N2,N4-bis(3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R092788);

N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067962);
N2,N4-bis(2,5-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067963);
N2,N4-bis(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067964);
N2,N4-bis(2,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R070791);
N2,N4-bis(3-bromofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R008958); ou
N2,N4-bis[(3-cloro-4-metoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina.

Numa primeira forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), R^2, R^4 e R^5 são como previamente definidos, com a condição de R^2 não ser 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4,5-tri (C1-C6) alcoxifenilo ou

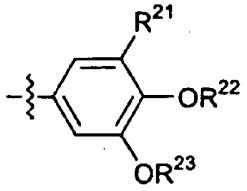


em que R^{21}, R^{22} e R^{23} são como definidos para R^1, R^2 e R^3, respetivamente, da Patente U.S. N° 6,235,746. Numa forma de realização específica desta primeira forma de realização, R^{21} é hidrogénio, halo, (C1-C6) alquilo de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^{25} iguais ou diferentes, hidroxilo, (C1-C6) alcoxi opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos fenilo ou R^{25} iguais ou diferentes, tiol (-SH), (C1-C6) alquiltio opcionalmente substituído com um ou mais grupos dos fenilo ou R^{25} iguais ou diferentes, amino ($-NH_2$), $-NHR^{26}$ ou $-NR^{26}R^{26}$; R^{22} e R^{23} são, cada um independentemente entre si, um (C1-C6) alquilo de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^{25} iguais ou diferentes; R^{25} é

selecionado do grupo que consiste em halo, hidroxilo, (C1-C6) alcoxi, tiol, (C1-C6) alquiltio, (C1-C6) alquilamino e (C1-C6) dialquilamino; e cada R^{26} é independentemente a (C1-C6) alquilo opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos fenilo ou R^{25} iguais ou diferentes ou um $-C(O)R^{27}$, em que R^{27} é um (C1-C6) alquilo opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos fenilo ou R^{25} iguais ou diferentes.

Noutra forma de realização específica desta primeira forma de realização, R^{21} é metoxi opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos halo iguais ou diferentes e/ou R^{22} e R^{23} são, cada um independentemente entre si, um metilo ou etilo opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos halo iguais ou diferentes.

Numa segunda forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), R^2, R^4 e R^5 são como previamente descritos, com a condição de R^2 não ser 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4,5-tri (C1-C6) alcoxifenilo ou



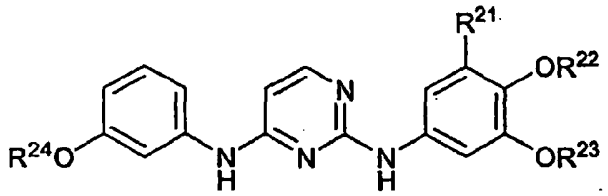
em que R^{21}, R^{22} e R^{23} são como definidos acima, relacionado com a primeira forma de realização.

Numa terceira forma de realização, os compostos 2,4-pirimidinodiamina de fórmulas estruturais (I) excluem um ou mais dos compostos seguintes:

N2,N4-bis(3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R092788);
N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067962);

N2,N4-bis(2,5-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067963);
N2,N4-bis(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067964);
N2,N4-bis(2,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R070791);
N2,N4-bis(3-bromofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R008958); e
N2,N4-bis[(3-cloro-4-metoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina.

Numa quarta forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) excluem compostos de acordo com a fórmula estrutural (Ib) seguinte:



em que R^{24} é (C1-C6) alquilo; e R^{21}, R^{22} e R^{23} são como previamente definidos em relação com a primeira forma de realização.

Numa quinta forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem os compostos descritos nos Exemplos 1-141 da Patente U.S. N° 6,235,746.

Numa sexta forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem compostos definidos pela fórmula (1) ou fórmula 1(a) desta Patente U.S. N° 6,235,746 (ver, por exemplo, a divulgação na Coluna 1, linha 48 até Coluna 7, linha 49 e Coluna 8, linhas 9-36.

Numa sétima forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem compostos em que R^5 é ciano

quando R^2 é um fenilo substituído; R4 é um heteroarilo de 5-15 membros substituído ou não substituído.

Numa oitava forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem os compostos definidos pelas fórmulas (I) e (X) de WO 02/04429 ou qualquer composto divulgado em WO 02/04429.

Numa nona forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia), quando R^5 é ciano então R^2 é diferente de um grupo fenilo substituído.

Numa décima forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem compostos em que R^2 e R^4, cada um independentemente, são um anel pirrolo ou indolo substituído ou não substituído que está ligado ao restante da molécula via o seu átomo de azoto do anel.

Numa décima primeira forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) e (Ia) excluem compostos definidos pelas fórmulas (I) e (IV) da Patente U.S. N° 4,983,608 ou qualquer composto divulgado na Patente U.S. N° 4,983,608.

Os profissionais apreciarão que, nos compostos de fórmula (I), R^2 e R^4 podem ser iguais ou diferentes, e podem variar muito. Quando R^2 e/ou R^4 forem anéis opcionalmente substituídos, tais como heteroarilos opcionalmente substituídos, o anel pode estar ligado ao restante da molécula através de qualquer carbono ou heteroátomo disponível. Os substituintes opcionais podem estar ligados a quaisquer átomos de carbono e/ou heteroátomos disponíveis.

Numa décima segunda forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), R^2 e/ou R^4 são fenilo substituído

sujeito às condições seguintes: (1) R^2 não é 3,4,5-trimetoxifenilo ou 3,4,5-tri (C1-C6) alcoxifenilo; ou (2) quando R^2 é um fenilo 3,4,5-trissubstituído, então os substituintes nas posições 3 e 4 não são simultaneamente metoxi ou (C1-C6) alcoxi; (3) quando R^4 é heteroarilo de 5-15 membros, então R^5 é diferente de ciano. Alternativamente, R^2 está sujeito às condições descritas relacionadas com a primeira ou segunda formas de realização. O grupo fenilo substituído pode estar ligado ao restante da molécula através de qualquer átomo de carbono disponível. Exemplos específicos de fenilos substituídos incluem fenilos que estão opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos com grupos R^8 iguais ou diferentes, em que R^8 é como previamente definido para a fórmula estrutural (I), e sujeitos às condições acima. Quando o fenilo estiver monossubstituído, o substituinte R^8 pode estar localizado na posição *orto*, *meta* ou *para*. Quando estiver localizado na posição *orto*, *meta* ou *para*, R^8 é preferivelmente selecionado do grupo que consiste em (C1-C10) alquilo, (C1-C10) alquilo ramificado, $-OR^a$ opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^b iguais ou diferentes, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)R^cR^c$ e $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, em que m, R^a e R^c são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I). Numa forma de realização destes compostos, $-NR^cR^c$ é um heteroarilo de 5-6 membros que opcionalmente inclui um ou mais dos heteroátomos adicionais iguais ou diferentes. Exemplos específicos desses heteroarilos de 5-6 membros incluem, mas não estão limitados a oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo e isoxazolilo.

Noutra forma de realização destes compostos, $-NR^cR^c$ é um anel ciclo-heteroalquilo saturado de 5-6 membros que opcionalmente inclui um ou mais heteroátomos iguais ou diferentes. Exemplos

específicos desses ciclo-hetero-alquilos incluem, mas não estão limitados a pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo e morfolinilo.

Ainda noutra forma de realização destes compostos, cada R^a é independentemente um (C1-C6) alquilo e/ou cada $-NR^cR^c$ é $-NHR^a$, em que R^a é um (C1-C6) alquilo. Numa forma de realização específica, R^8 é $-O-CH_2-C(O)NHCH_3$. Noutra forma de realização específica, R^8 é -OH.

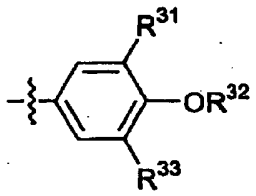
Quando o fenilo estiver dissubstituído ou trissubstituído, os substituintes R^8 podem estar localizados em qualquer combinação de posições. Por exemplo, os substituintes R^8 podem estar localizados nas posições 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4, 3,5, 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6, 2,5,6 ou 3,4,5. Numa forma de realização de compostos incluindo um fenilo dissubstituído, os substituintes estão localizados em posições diferentes de 3,4. Noutra forma de realização, estão posicionados 3,4. Numa forma de realização de compostos incluindo um fenilo trissubstituído, os substituintes estão localizados em posições diferentes de 3,4,5 ou, alternativamente, nenhum par dos substituintes está posicionado 3,4. Noutra forma de realização, os substituintes estão posicionados 3,4,5.

Exemplos específicos de substituintes R^8 nesses fenilos di- e trissubstituídos incluem os vários substituintes R^8 descritos acima em relação com os fenilos substituídos de modo *orto*, *meta* e *para*.

Noutra forma de realização específica, substituintes R^8 úteis para substituir esses fenilos di- e trissubstituídos incluem (C1-C6) alquilo, (C1-C6) alcoxi, metoxi, halo, cloro, (C1-C6) per-haloalquilo, $-CF_3$, (C1-C6) per-haloalcoxi e $-OCF_3$. Numa forma de realização preferida, esses substituintes R^8 estão

posicionados 3,4 ou 3,5. Exemplos específicos de anéis fenilo dissubstituídos preferidos incluem 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluoro-metoxi-4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo e 3,5-dinletoxifenilo, com as condições seguintes: (1) quando R^4 é 3-cloro-4-metoxifenilo e R^5 é fluoro, então R^2 não é 3-cloro-4-(C1-C6)alcoxifenilo ou 3-cloro-4-metoxifenilo; e/ou (2) $\mathbf{R^2}$ e/ou $\mathbf{R^4}$ não são 3,4,5-tri(C1-C6)alcoxifenilo ou 3,4,5-trimetoxifenilo.

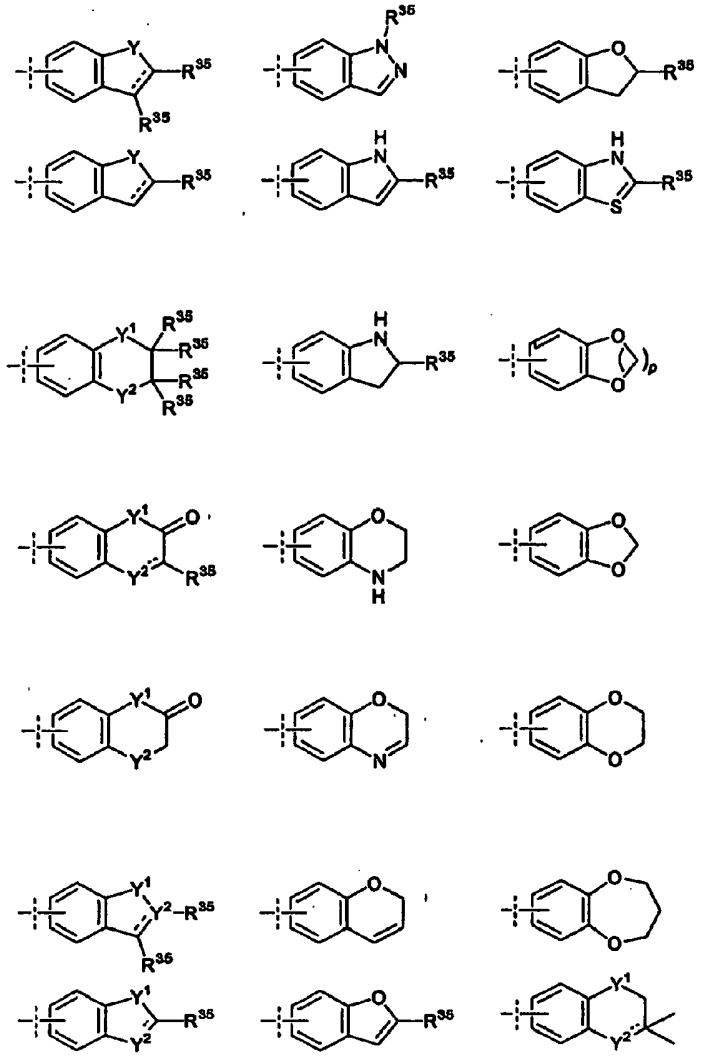
Noutra forma de realização de compostos incluindo um fenilo trissubstituído, o fenilo trissubstituído tem a fórmula:

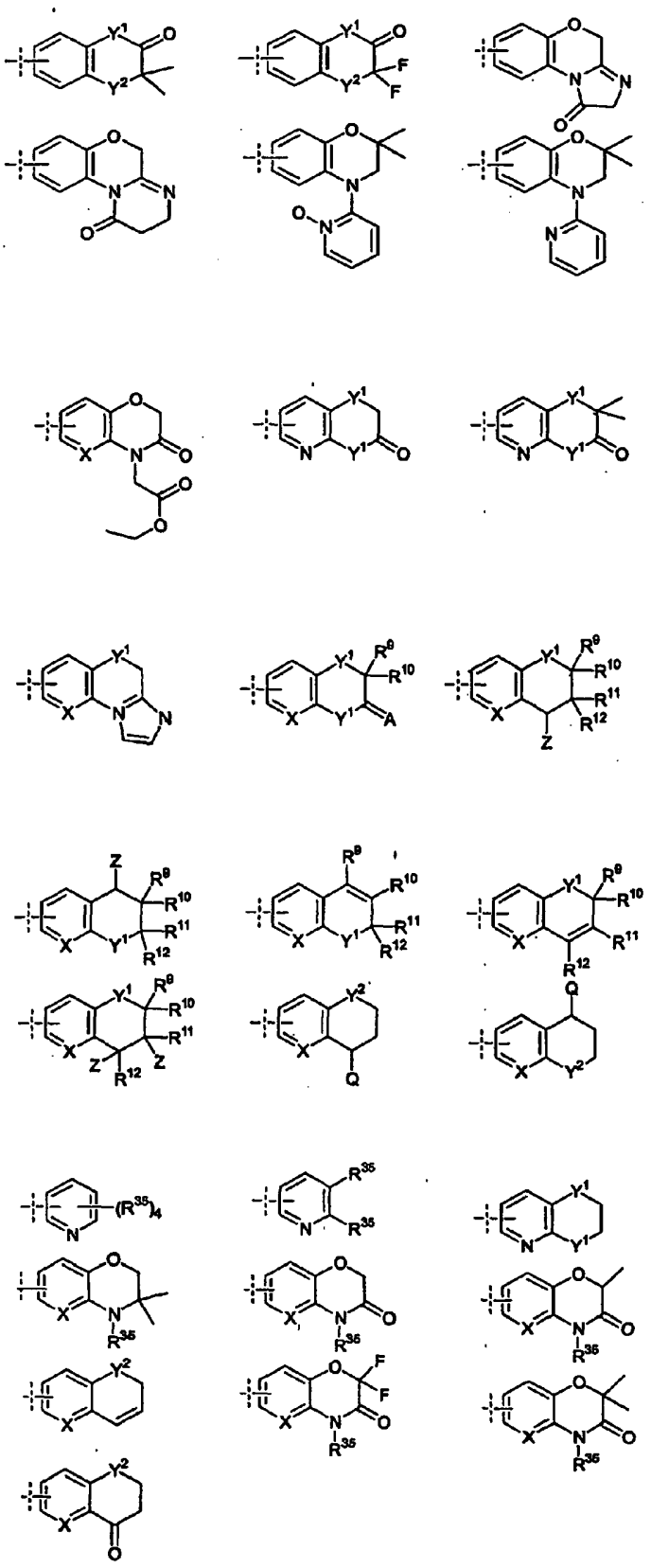


em que: R^{31} é metilo ou (C1-C6) alquilo; R^{32} é hidrogénio, metilo ou (C_1-C_6) alquilo; e R^{33} é um grupo halo.

Numa décima terceira forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), R^2 e/ou R^4 é um heteroarilo opcionalmente substituído. Grupos heteroarilo de acordo com esta décima terceira forma de realização compreendem desde 5 até 15, e mais tipicamente desde 5 até 11 átomos de anel, e incluem um, dois, três ou quatro dos heteroátomos ou grupos heteroatómicos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, NH, O, S, S(O) e $S(O)_2$. O heteroarilo opcionalmente substituído pode estar ligado ao seu átomo de azoto de C2 ou C4 respetivo através de qualquer átomo de carbono ou heteroátomo disponível, mas está tipicamente ligado via um átomo de carbono. Os substituintes opcionais podem ser iguais ou diferentes, e podem estar ligados a qualquer átomo de carbono ou heteroátomo disponível. Numa forma de realização destes compostos, R^5 é diferente de trifluorometilo ou ciano.

Noutra forma de realização destes compostos, quando R^2 e R^4 forem, cada um, um pirrolo ou indolo substituído ou não substituído, então o anel estará ligado ao restante da molécula via um átomo de carbono de anel. Ainda noutra forma de realização de compostos incluindo um grupo heteroarilo opcionalmente substituído, o heteroarilo não está substituído ou está substituído com um até quatro dos grupos R^8 iguais ou diferentes, em que R^8 é como previamente definido para a fórmula estrutural (I). Cada heteroarilo opcionalmente substituído é selecionado independentemente dos seguintes grupos heteroarilo:





em que:

p é um inteiro desde um até três;

cada --- representa independentemente uma ligação simples ou uma ligação dupla;

R^{35} é hidrogénio ou R^8, em que R^8 é como previamente definido para a fórmula estrutural (I);

X é selecionado do grupo que consiste em CH, N e N-O;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S e NH;

cada Y^1 é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2, $SONR^{36}$, NH e NR^{37};

cada Y^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em CH, CH_2, O, S, N, NH e NR^{37};

R^{36} é hidrogénio ou alquilo;

R^{37} é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um pró-grupo, selecionado do grupo que consiste em arilo, arilalquilo, heteroarilo, R^a, R^b-CR^aR^b-O-C(O)R^8, -CR^aR^b-O-$PO(OR^8)_2$, -CH_2O-$PO(OR^8)_2$, -CH_2-$PO(OR^8)_2$, -C(O)-CR^aR^b-$N(CH_3)_2$, -CR^aR^b-O-C(O)$^aCR^aR^b$-$N(CH_3)_2$, -C(O)R^8, -C(O)CF_3 e -C(O)-NR^8-C(O)R^8;

A é selecionado do grupo que consiste em O, NH e NR^{38};

R^{38} é selecionado do grupo que consiste em alquilo e arilo;

R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em alquilo, alcoxi, halogéneo, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo, ou, alternativamente, R^9 e R^{10} e/ou R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um cetal;

cada Z é selecionado do grupo que consiste em hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster e carbamato;

Q é selecionado do grupo que consiste em -OH, OR^8, -NR^cR^c, -NHR^{39}-C(O)R^8, -NHR^{39}-C(O)OR^8, -NR^{39}-CHR^{40}-R^b, -NR^{39}-$(CH_2)_m$-R^b e NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c;

R^{39} e R^{40} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, arilo, alquilarilo; arilalquilo e NHR^8; e

R^a, R^b e R^c são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I). Substituintes R^b preferidos para Q são

selecionados de $-C(O)OR^8$, $-O-C(O)R^8$, $-O-P(O)(OR^8)_2$ e $-P(O)(OR^8)_2$.

Numa forma de realização dos heteroarilos acima ilustrados, bem como outros heteroarilos de 5-15 membros de acordo com esta forma de realização da invenção, cada R^8 é selecionado independentemente do grupo que consiste em R^d, $-NR^cR^c$, $-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_m-C(O)OR^d$ e $-(CH_2)_m-OR^d$, em que m, R^c e R^d são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I).

Numa forma de realização específica, R^d e/ou R^c são selecionados do grupo que consiste em R^a e (C3-C8) cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos hidroxilo, amino ou carboxilo iguais ou diferentes.

Noutra forma de realização dos heteroarilos acima ilustrados, cada R^{35} é hidrogénio ou (C1-C6) etilo ou metilo.

Ainda noutra forma de realização dos heteroarilos acima ilustrados, a conetividade do anel aromático situa-se na posição 5 ou 6. Deve ser entendido que R^2 ou R^4 podem empregar os grupos heteroarilo discutidos ao longo desta especificação.

Numa décima quarta forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), R^2 e R^4 são, cada um independentemente entre si, fenilo ou heteroarilo substituído, com as condições seguintes: (1) R^2 é diferente de 3,4,5-trimetoxifenilo ou 3,4,5-tri(C1-C6) alcoxifenilo; (2) quando R^5 é halo, então R^2 e R^4 não são, cada um simultaneamente 3,4,5-trimetoxifenilo ou 3,4,5-tri(C1-C6) alcoxifenilo; (3) quando R^4 é 3-metoxifenilo ou 3-(C1-C6) alcoxifenilo e R^2 é um fenilo 3,4,5-trissubstituído, os substituintes localizados nas posições 3 e 4 não são simultaneamente metoxi ou (C1-C6)

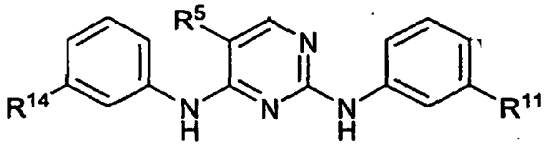
alcoxi; (4) quando R^2 é um fenilo substituído, então R^5 é diferente de ciano; e/ou (5) quando R^2 e R^4 são, cada um independentemente, um pirrolo ou indolo substituído ou não substituído, então o pirrolo ou indolo está ligado ao restante da molécula *via* um átomo de carbono de anel. Alternativamente, R^2 está sujeito às condições descritas em relação com a primeira ou segunda formas de realização.

Nesta décima quarta forma de realização da invenção, os substituintes R^2 e R^4 podem ser iguais ou diferentes. Fenilo substituído e/ou heteroarilos opcionalmente substituídos específicos incluem os ilustrados acima em relação com a décima segunda e décima terceira formas de realização.

Numa décima quinta forma de realização dos compostos de fórmulas estruturais (I), incluindo as respetivas primeira até décima quarta formas de realização acima descritas, R^5 é um grupo eletronegativo. Como será reconhecido pelos profissionais, grupos eletronegativos são átomos ou grupos de átomos que têm uma tendência relativamente grande para atrair eletrões para si próprios. Os grupos eletronegativos de acordo com esta forma de realização são -CN, -NC, fluoro, (C1-C3) haloalquilo, (C1-C3) per-haloalquilo, (C1-C3) fluoroalquilo, (C1-C3) perfluoroalquilo, $-CF_3$, (C1-C3) haloalcoxi, (C1-C3) per-haloalcoxi, (C1-C3) fluoroalcoxi, (C1-C3) perfluoroalcoxi, $-OCF_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ e $-C(O)OCF_3$. Numa forma de realização específica, o grupo eletronegativo é um grupo eletronegativo contendo halogéneo, tal como $-OCF_3$, $-CF_3$, bromo, cloro ou fluoro. Noutra forma de realização específica, R^5 é fluoro, sujeito à condição de que o composto não é qualquer composto de acordo com a terceira forma de realização.

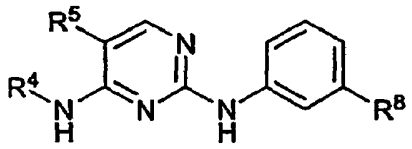
Numa décima sexta forma de realização, os compostos de

fórmulas estruturais (I) são compostos de acordo com a fórmula estrutural (Ib):



e respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que R^{11} e R^{14} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidroxi, (C1-C6) alcoxi e $-NR^cR^c$; e R^5 e R^c são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I).

Numa décima sétima forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) são compostos de acordo com a fórmula estrutural (Ic):



e respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^4 é selecionado do grupo que consiste em heteroarilo de 5-10 membros e 3-hidroxifenilo;
R^5 é F ou $-CF_3$; e
R^8 é $-O(CH_2)_m-R^b$, em que *m* e R^b são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I). Numa forma de realização específica, R^8 é $-O-CH_2-C(O)NH-CH_3$ e/ou R^4 é um heteroarilo de acordo com a décima terceira forma de realização.

Numa décima oitava forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) incluem qualquer composto selecionado da TABELA 1 que inibe uma cascata de transdução do sinal de recetores Fc, uma atividade de Syk quinase, uma cascata de transdução do sinal de recetores dependente de Syk quinase ou

desgranulação celular como medido num ensaio *in vitro*, opcionalmente sujeitos à condição de que o composto não é um composto excluído pela terceira forma de realização e/ou outras formas de realização acima descritas. Numa forma de realização específica, esses compostos têm um IC_{50} de cerca de 20 μM ou menos, medido num ensaio de desgranulação *in vitro*, tal como um dos ensaios de desgranulação descritos na secção Exemplos.

Numa décima nona forma de realização, os compostos de fórmulas estruturais (I) incluem qualquer composto selecionado da TABELA 1 que inibe a cascata dos recetores FcγRI ou FcεRI com um IC_{50} de cerca de 20 μM ou menos, medido num ensaio *in vitro*, tal como um dos ensaios *in vitro* proporcionados na secção Exemplos, opcionalmente sujeitos à condição de que o composto não é um composto excluído pela terceira forma de realização e/ou outras formas de realização acima descritas.

Também são especificamente descritas combinações da primeira até décima nona formas de realização específicas acima.

Os profissionais apreciarão que os compostos 2,4-pirimidinodiamina descritos aqui podem incluir grupos funcionais que podem ser mascarados com pró-grupos para criar pró-fármacos. Esses pró-fármacos são habitual, mas não necessariamente farmacologicamente inativos até serem convertidos na sua forma de fármaco ativo. De facto, muitos dos compostos 2,4-pirimidinodiamina ativos descritos na TABELA 1, *infra*, incluem frações transportadoras que estão aptas a serem hidrolisadas ou então clivadas de qualquer outro modo nas condições de utilização. Por exemplo, grupos éster sofrem habitualmente hidrólise catalisada por ácido para dar origem ao ácido carboxílico paterno quando expostos às condições acídicas do estômago, ou hidrólise catalisada por base quando

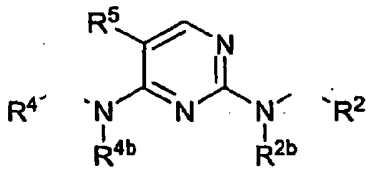
expostos às condições básicas do intestino ou sangue. Assim, quando administradas oralmente a um sujeito, 2,4-pirimidinodiaminas que incluem frações éster podem ser consideradas pró-fármacos dos seus ácidos carboxílicos correspondentes, independentemente da forma de éster ser farmacologicamente ativa. Referindo-nos à TABELA 1, numerosas 2,4-pirimidinodiaminas contendo éster da invenção são ativas na sua forma de éster "pró-fármaco".

Qualquer fração funcional disponível pode ser mascarada com um pró-grupo para dar origem a um pró-fármaco. Grupos funcionais nos compostos 2,4-pirimidinodiamina que podem ser mascarados com pró-grupos para inclusão numa fração transportadora incluem, mas não estão limitados a aminas (primárias e secundárias), hidroxilos, sulfanilos (tióis), carboxilos, etc. É conhecida na área uma miríade de pró-grupos adequados para mascarar esses grupos funcionais para dar origem a frações transportadoras que podem ser clivadas nas condições de utilização desejadas. Todos estes pró-grupos, isoladamente ou em combinações, podem ser incluídos nos pró-fármacos.

A título ilustrativo, pró-fármacos são compostos de acordo com a fórmula estrutural (I) em que R^c e R^d podem ser, para além das suas alternativas previamente definidas, um pró-grupo.

A substituição, com substituintes, dos hidrogénios ligados a N2 e N4 nas 2,4-pirimidinodiaminas de fórmula estrutural (I) afeta adversamente a atividade dos compostos. No entanto, como será apreciado por profissionais, estes azotos podem estar incluídos em frações transportadoras que, em condições de utilização, são clivadas para dar origem a 2,4-pirimidinodiaminas de acordo com a fórmula estrutural (I). Assim, são descritos aqui pró-fármacos dos compostos da

invenção que são compostos de acordo com a fórmula estrutural (II):



incluindo respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^2, R^4 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I); e
R^{2b} e R^{4b} são, cada um independentemente entre si, um pró-grupo. Exemplos específicos desses pró-grupos incluem, mas não estão limitados a (C1-C6) alquilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NHR^{36}$ e $-S(O)_2R^{36}$, em que R^{36} é (C1-C6) alquilo, (C5-C15) arilo e (C3-C8) cicloalquilo.

Nos pró-fármacos de fórmula estrutural (II), os vários substituintes podem ser como descrito para as várias primeira até vigésima formas de realização previamente descritas para os compostos de fórmulas estruturais (I), ou combinações de tais formas de realização.

Os profissionais apreciarão que muitos dos compostos da invenção e pró-fármacos dos compostos da invenção, bem como as várias espécies de compostos especificamente descritas e/ou ilustradas aqui, podem exibir os fenómenos de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico e/ou isomerismo ótico. Por exemplo, os compostos da invenção podem incluir um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, em consequência, podem existir na forma de estereoisómeros, tais como isómeros em ligações duplas (isto é, isómeros geométricos), enantiómeros e diastereómeros e misturas destes, tais como misturas racémicas. Como outro exemplo, os compostos

da invenção podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma de enol, a forma ceto e misturas destas. Uma vez que os vários nomes de compostos, fórmulas e desenhos de compostos na especificação e reivindicações podem representar apenas uma das possíveis formas tautoméricas, isoméricas de conformação, isoméricas óticas ou isoméricas geométricas, deve ser entendido que a invenção abrange quaisquer formas tautoméricas, isoméricas de conformação, isoméricas óticas e/ou isoméricas geométricas dos compostos possuindo uma ou mais das utilidades descritas aqui, bem como misturas destas variadas e diferentes formas isoméricas. Nos casos de rotação limitada em torno da estrutura do núcleo da 2,4-pirimidinodiamina, atropisómeros também são possíveis e também estão especificamente incluídos nos compostos da invenção.

Além disso, profissionais apreciarão que, quando listas de substituintes alternativos incluírem membros que, devido a requisitos de valência ou outros motivos, não podem ser utilizados para substituir um grupo particular, pretende-se que a lista seja lida no contexto de modo a incluir aqueles membros da lista que são adequados para substituir o grupo particular. Por exemplo, profissionais apreciarão que, não obstante todas as alternativas listadas para R^b poderem ser utilizadas para substituir um grupo alquilo, algumas das alternativas, tais como =O, não podem ser utilizadas para substituir um grupo fenilo. Deve ser entendido que apenas são pretendidas combinações possíveis de pares substituinte-grupo.

Os compostos da invenção e/ou pró-fármacos dos compostos da invenção podem ser identificados pela sua estrutura química ou pelo seu nome químico. Quando houver conflito entre a estrutura química e o nome químico, a estrutura química determina a identidade do composto especificado.

Dependendo da natureza dos vários substituintes, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção e pró-fármacos dos compostos da invenção podem estar na forma de sais. Esses sais incluem sais adequados para utilizações farmacêuticas ("sais farmaceuticamente aceitáveis"), sais adequados para utilizações veterinárias, etc. Esses sais podem ser derivados de ácidos ou bases, como é bem conhecido na área.

Numa forma de realização, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável. Em geral, sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles sais que retêm substancialmente uma ou mais das atividades farmacológicas desejadas do composto paterno e que são adequados para administração a humanos. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos, formados com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos adequados para formar sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem, a título exemplificativo e não de limitação, ácidos halogenídricos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, iodídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e afins. Ácidos orgânicos adequados para formar sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem, a título exemplificativo e não de limitação, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoíl)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por exemplo, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 1,2-etanodissulfónico, ácido 2-hidroxi-etanossulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por exemplo, ácido benzenossulfónico, ácido 4-

clorobenzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido 4-toluenossulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, e afins.

Sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais formados quando um protão acídico presente no composto paterno é substituído por um ião metálico (por exemplo, um ião de metal alcalino, um ião de metal alcalinoterroso ou um ião alumínio) ou sofre coordenação com uma base orgânica (por exemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.).

Os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção, bem como os seus sais, também podem estar na forma de hidratos, solvatos e N-óxidos, como é bem conhecido na área.

6.3 Métodos de Síntese

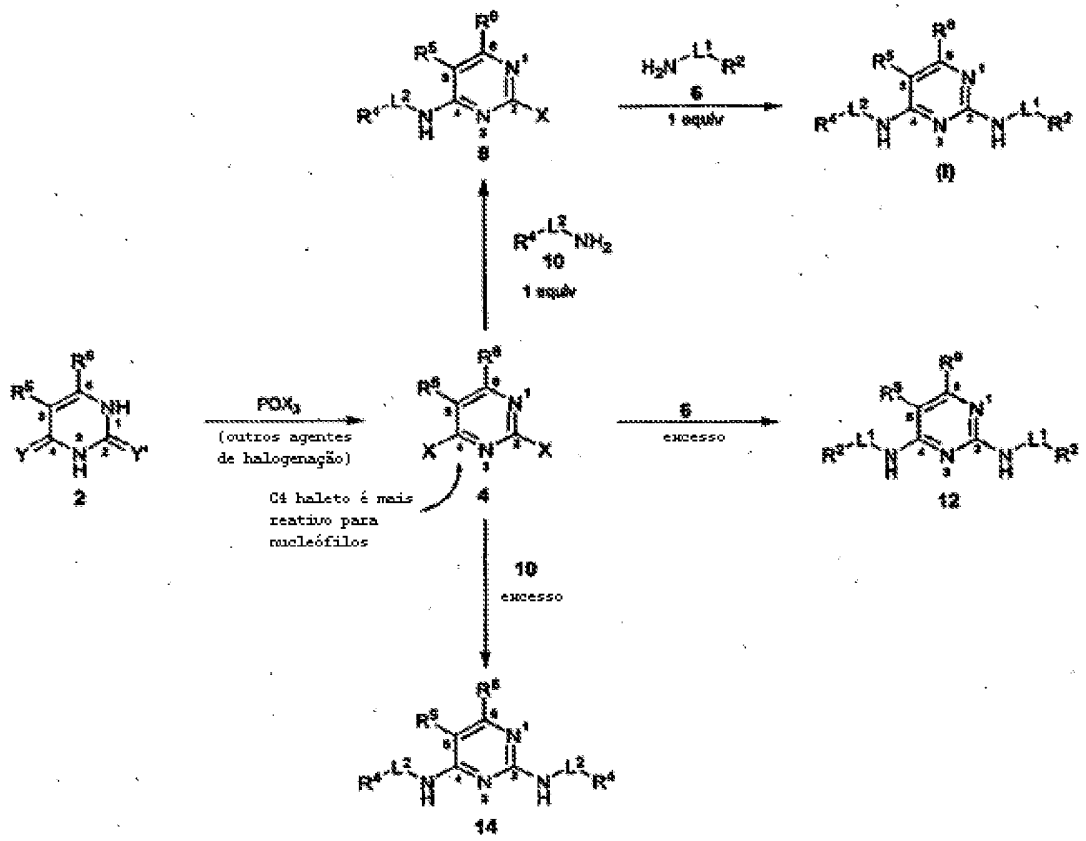
Os compostos da invenção e pró-fármacos dos compostos da invenção podem ser sintetizados por uma variedade de vias de síntese diferentes utilizando materiais de partida comercialmente disponíveis e/ou materiais de partida preparados por métodos de síntese convencionais. Métodos exemplificativos adequados que podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os compostos 2,4-pirimidino-diamina da invenção e respetivos pró-fármacos encontram-se na patente U.S. N° 5,958,935. Exemplos específicos que descrevem a síntese de numerosos compostos da invenção e respetivos pró-fármacos, bem como seus intermediários, são apresentados na secção Exemplos. Todos os compostos de fórmulas estruturais

(I) e (II) podem ser preparados por adaptação de rotina destes métodos.

Uma variedade de vias de síntese exemplificativas que podem ser utilizadas para sintetizar os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção é descrita nos Esquemas (I)-(XI), em baixo. Nos Esquemas (I)-(XI), compostos com numeração semelhante têm estruturas semelhantes. Estes métodos podem ser rotineiramente adaptados para sintetizar os pró-fármacos de acordo com a fórmula estrutural (II).

Numa forma de realização exemplificativa, os compostos podem ser sintetizados a partir de uracilos ou tiouracilos substituídos ou não substituídos, como ilustrado no Esquema (I), em baixo:

Esquema (I)



No Esquema (I), R^2, R^4 e R^5 são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I), R^6 é hidrogénio, L^1 e L^2 são, cada um, uma ligação direta, X é um halogéneo (por exemplo, F, Cl, Br ou I) e Y e Y' são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em O e S. Referindo-nos ao Esquema (I), uracilo ou tiouracilo **2** é di-halogenado nas posições 2 e 4 utilizando o agente de halogenação comum POX_3 (ou outro agente de halogenação comum) em condições padrão para dar origem à 2,4-bis-halo-pirimidina **4**. Dependendo do substituinte R^5, na pirimidina **4**, o haleto na posição C4 é mais reativo com nucleófilos do que o haleto na posição C2. Esta reatividade diferencial pode ser explorada para sintetizar 2,4-pirimidinodiaminas de acordo com a fórmula estrutural (I) primeiramente fazendo reagir 2,4-bis-halopirimidina **4** com um equivalente de amina **10**, dando origem a 4N-substituídA-2-halo-4-pirimidinoamina **8**, seguido da amina 6 para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (**I**). As 2N,4N-bis(substituídas)-2,4-pirimidinodiaminas **12** e **14** podem ser obtidas por reação de 2,4-bis-halopirimidina 4 com excesso de **6** ou **10**, respetivamente.

Na maior parte das situações, o haleto C4 é mais reativo com nucleófilos, como ilustrado no Esquema. No entanto, como será reconhecido por profissionais, a identidade do substituinte R^5 pode alterar esta reatividade. Por exemplo, quando R^5 é trifluorometilo, obtém-se uma mistura 50:50 de 4N-substituída-4-pirimidinoamina 8 e da correspondente 2N-substituída-2-pirimidinoamina. Independentemente da identidade do substituinte R^5, a regiosseletividade da reação pode ser controlada por ajustamento do solvente e outras condições da síntese (como temperatura), como é bem conhecido na área.

As reações ilustradas no Esquema (I) podem prosseguir mais rapidamente quando as misturas reacionais são aquecidas *via*

micro-ondas. Ao efetuar o aquecimento desta forma podem utilizar-se as seguintes condições: aquecimento para 175°C em etanol durante 5-20 minutos num Reator Smith (Personal Chemistry) num tubo selado (a 20 bar de pressão).

Os materiais de partida uracilo ou tiouracilo 2 podem ser adquiridos a fontes comerciais ou preparados utilizando técnicas comuns de química orgânica. Uracilos e tiouracilos disponíveis no mercado que podem ser utilizados como materiais de partida no Esquema (I) incluem, a título exemplificativo e não de limitação, uracilo (Aldrich #13,078-8; Registo CAS 66-22-8); 2-tio-uracilo (Aldrich #11,558-4; Registo CAS 141-90-2); 2,4-ditiouracilo (Aldrich #15,846-1; Registo CAS 2001-93-6); 5-acetouracilo (Chem. Sources Int'1 2000; Registo CAS 6214-65-9); 5-azidouracilo; 5-aminouracilo (Aldrich #85,528-6; Registo CAS 932-52-5); 5-bromouracilo (Aldrich #85,247-3; Registo CAS 51-20-7); 5-(trans-2-bromovinil)-uracilo (Aldrich #45,744-2; Registo CAS 69304-49-0); 5-(trans-2-clorovinil)-uracilo (Registo CAS 81751-48-2); 5-(trans-2-carboxivinil)-uracilo; ácido uracil-5-carboxílico (ácido 2,4-di-hidroxipirimidino-5-carboxílico hidratado; Aldrich #27,770-3; Registo CAS 23945-44-0); 5-clorouracilo (Aldrich #22,458-8; Registo CAS 1820-81-1); 5-cianouracilo (Chem. Sources Int'1 2000; Registo CAS 4425-56-3); 5-etiluracilo (Aldrich #23,044-8; Registo CAS 4212-49-1); 5-eteniluracilo (Registo CAS 37107-81-6); 5-fluorouracilo (Aldrich #85,847-1; Registo CAS 51-21-8); 5-iodouracilo (Aldrich #85,785-8; Registo CAS 696-07-1); 5-metiluracilo (timina; Aldrich #13,199-7; Registo CAS 65-71-4); 5-nitrouracilo (Aldrich #85,276-7; Registo CAS 611-08-5); ácido uracil-5-sulfâmico (Chem. Sources Int'1 2000; Registo CAS 5435-16-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich #22,327-1; Registo CAS 54-20-6); 5-(2,2,2-trifluoroetil)-uracilo (Registo CAS 155143-31-6); 5-(pentafluoroetil)-uracilo (Registo CAS 60007-38-3); 6-aminouracilo (Aldrich #A'5060-6; Registo CAS

873-83-6); ácido uracil-6-carboxílico (ácido orótico; Aldrich #0-840-2; Registo CAS 50887-69-9); 6-metiluracilo (Aldrich #D11,520-7; Registo CAS 626-48-2); ácido uracil-5-amino-6-carboxílico (ácido 5-amino-orótico; Aldrich #19,121-3; Registo CAS #7164-43-4); 6-amino-5-nitrosouracilo (6-amino-2,4-di-hidroxi-5-nitrosopirimidina; Aldrich #27,689-8; Registo CAS 5442-24-0); ácido uracil-5-fluoro-6-carboxílico (ácido 5-fluoro-orótico; Aldrich #42,513-3; Registo CAS 00000-00-0); e ácido uracil-5-nitro-6-carboxílico (ácido 5-nitro-orótico; Aldrich #18,528-0; Registo CAS 600779-49-9). Uracilos e/ou tiouracilos 5-, 6- e 5,6-substituídos adicionais são disponibilizados pela General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/ou Interchim, Cedex, França (www.interchim.com), ou podem ser preparados utilizando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

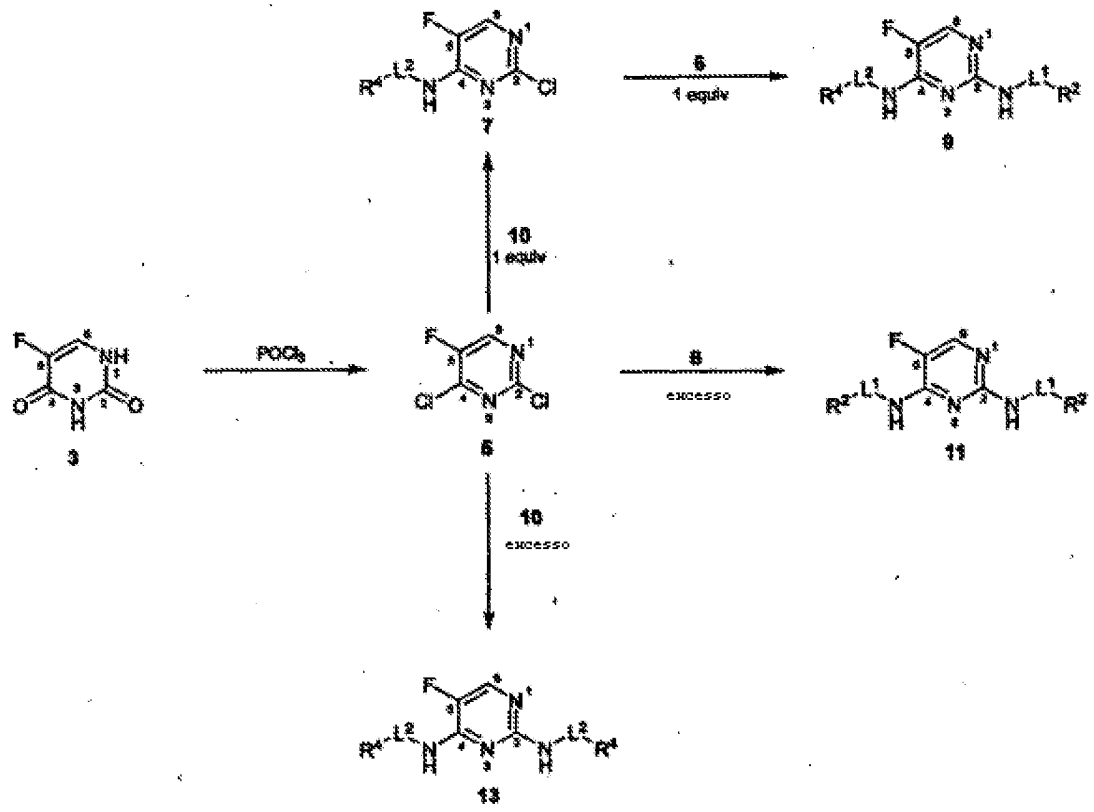
As aminas 6 e 10 podem ser adquiridas a fontes comerciais ou, alternativamente, podem ser sintetizadas utilizando técnicas comuns. Por exemplo, aminas adequadas podem ser sintetizadas a partir de precursores nitro utilizando química comum. Reações exemplificativas específicas são apresentadas na secção Exemplos. Ver também Vogel, 1989, "Practical Organic Chemistry", Addison Wesley Longman, Ltd. e John Wiley & Sons, Inc.

Os profissionais reconhecerão que, nalguns casos, as aminas 6 e 10 e/ou substituinte R^5 no uracilo ou tiouracilo 2 podem incluir grupos funcionais que requerem proteção durante a síntese. A identidade exata de qualquer (quaisquer) grupo(s) protetor(es) utilizado(s) dependerá da identidade do grupo funcional a ser protegido, e será clara para os profissionais. Diretrizes para selecionar grupos protetores apropriados, bem

como estratégias de síntese para a sua ligação e remoção, podem encontrar-se, por exemplo, em Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque (1999), e nas referências aí citadas (daqui em diante "Greene & Wuts").

Uma forma de realização específica do Esquema (I) utilizando 5-fluorouracilo (Aldrich #32,937-1) como material de partida está ilustrada no Esquema (Ia), em baixo:

Esquema (Ia)

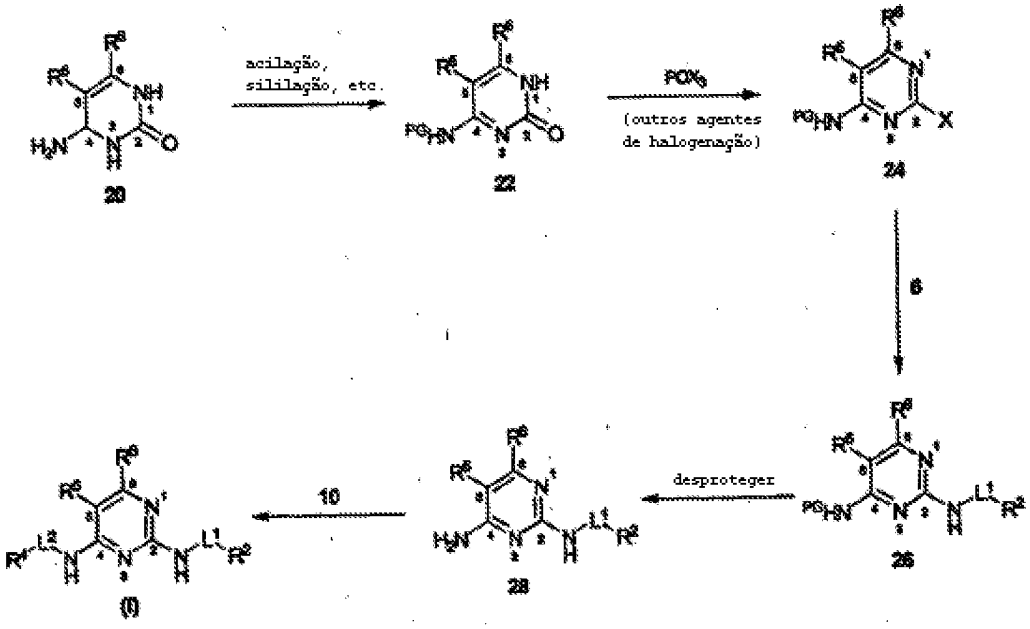


No Esquema (Ia), R^2, R^4, L^1 e L^2 são como previamente definidos para o Esquema (I). De acordo com o Esquema (Ia), 5-fluorouracilo **3** é halogenado com $POCl_3$ para dar origem a 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina **5**, que então reage com excesso de amina **6** ou **10** para dar origem a N2,N4-bis-substituída-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina **11** ou **13**, respetivamente.

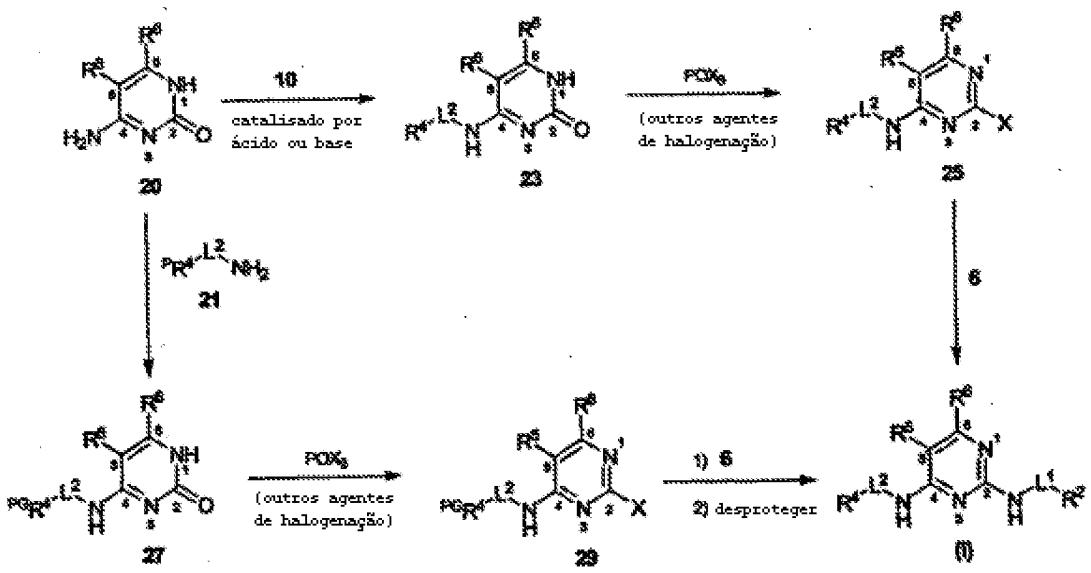
Alternativamente, a 2N,4N-dissubstituída-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina **9** assimétrica pode ser obtida por reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina **5** com um equivalente de amina **10** (para dar origem a 2-cloro-N4-substituída-5-fluoro-4-pirimidinoamina **7**) seguida de um ou mais equivalentes de amina **6**.

Noutra forma de realização exemplificativa, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser sintetizados a partir de citosinas substituídas ou não substituídas, como ilustrado nos Esquemas (IIa) e (IIb), em baixo:

Esquema (IIa)



Esquema (IIb)



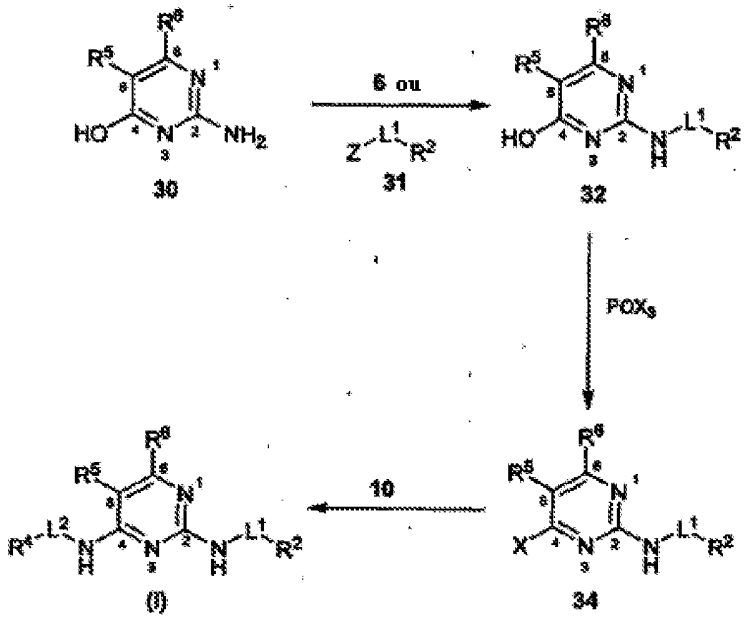
Nos Esquemas (IIa) e (IIb), R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 e X são como previamente definidos para o Esquema (I) e PG representa um grupo protetor. Referindo-nos ao Esquema (IIa), a C4 amina exocíclica da citosina **20** é primeiramente protegida com um grupo protetor adequado PG para dar origem a citosina N4-protegida **22**. Quanto a diretrizes específicas respeitantes a grupos protetores úteis neste contexto ver Vorbrüggen e Ruh-Pohlenz, 2001, "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley & Sons, NY, páginas 1-631 ("Vorbrüggen"). A citosina protegida **22** é halogenada na posição C2 utilizando um reagente de halogenação comum em condições padrão para dar origem a 2-cloro-4N-protegida-4-pirimidinoamina **24**. A reação com amina **6** seguida de desproteção da C4 amina exocíclica e reação com amina **10** dá origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (**I**).

Alternativamente, referindo-nos ao Esquema (IIb), a citosina 20 pode reagir com amina **10** ou amina protegida **21** para dar origem a citosina N4-substituída **23** ou **27**, respetivamente. Estas citosinas substituídas podem então ser halogenadas como previamente descrito, desprotegidas (no caso de citosina N4-substituída **27**) e reagirem com amina 6 para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (**I**).

Citosinas disponíveis no mercado que podem ser utilizadas como materiais de partida nos Esquemas (IIa) e (IIb) incluem, mas não estão limitadas a citosina (Aldrich #14,201-8; Registo CAS 71-30-7); N^4-acetilcitosina (Aldrich #37,791-0; Registo CAS 14631-20-0); 5-fluorocitosina (Aldrich #27,159-4; Registo CAS 2022-85-7); e 5-(trifluorometil)-citosina. Outras citosinas adequadas úteis como materiais de partida nos Esquemas (IIa) são disponibilizadas pela General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/ou Interchim, Cedex, França (www.interchim.com), ou podem ser preparadas empregando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

Ainda noutra forma de realização exemplificativa, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser sintetizados a partir de 2-amino-4-pirimidinóis substituídos ou não substituídos como ilustrado no Esquema (III), em baixo:

Esquema (III)

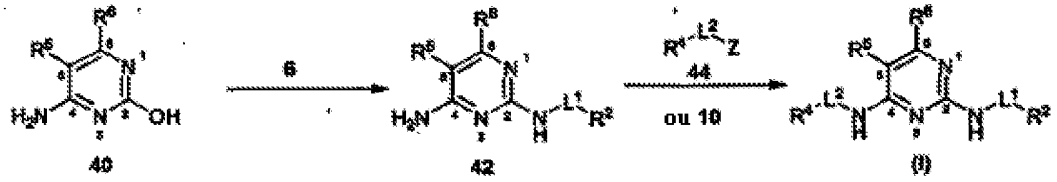


No Esquema (III), R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 e X são como previamente definidos para o Esquema (I) e Z é um grupo abandonante como discutido mais pormenorizadamente em relação com o Esquema IV, *infra.* Referindo-nos ao Esquema (III), 2-amino-4-pirimidinol **30** reage com a amina 6 (ou amina opcionalmente protegida **21**) para dar origem a N2-substituído-4-pirimidinol **32**, que então é halogenado como previamente descrito para dar origem a N2-substituída-4-halo-2-pirimidinoamina **34.** A desproteção opcional (por exemplo, se tiver sido utilizada amina protegida **21** no primeiro passo) seguida de reação com amina **10** dá origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural **(I).** Alternativamente, pirimidinol 30 pode reagir com um agente de acilação **31.**

2-Amino-4-pirimidinóis 30 adequados disponíveis no mercado que podem ser utilizados como materiais de partida no Esquema (III) incluem, mas não estão limitados a 2-amino-6-cloro-4-pirimidinol hidratado (Aldrich #A4702-8; Registo CAS 00000-00-0) e 2-amino-6-hidroxi-4-pirimidinol (Aldrich #A5040-1; Registo CAS 56-09-7). Outros 2-amino-4-pirimidinóis **30** úteis como materiais de partida no Esquema (III) são disponibilizados pela General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/ou Interchim, Cedex, França (www.interchim.com), ou podem ser preparados empregando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

Alternativamente, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados a partir de 4-amino-2-pirimidinóis substituídos ou não substituídos como ilustrado no Esquema (IV), em baixo:

Esquema (IV)

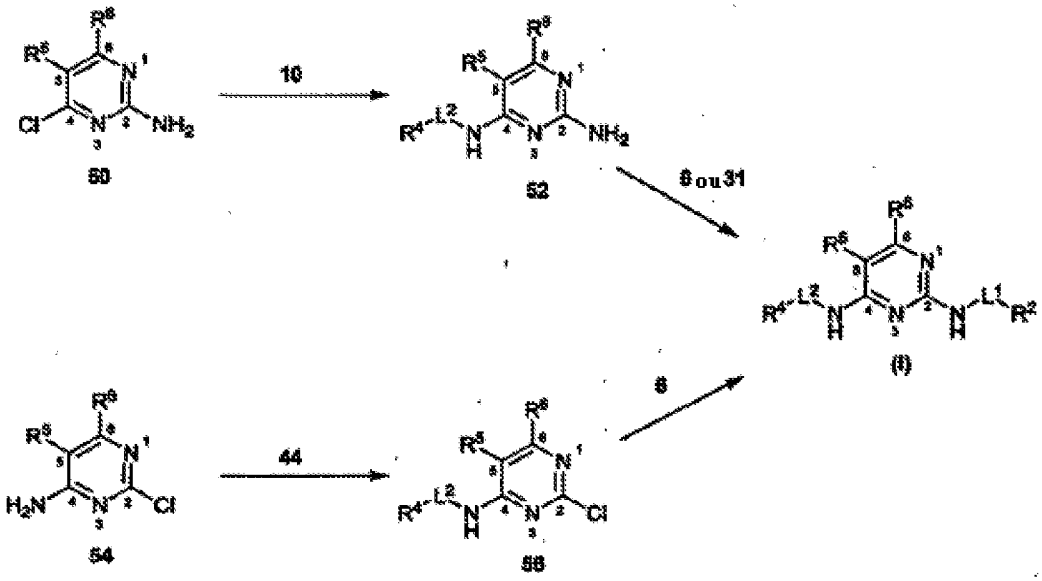


No Esquema (IV), R^2, R^4, R^5, R^6, L^1 e L^2 são como previamente definidos para o Esquema (I) e Z representa um grupo abandonante. Referindo-nos ao Esquema (IV), o C2-hidroxilo do 4-amino-2-pirimidinol **40** é mais reativo com nucleófilos do que o C4-amino, de modo que a reação com amina **6** dá origem a N2-substituída-2,4-pirimidinodiamina **42**. A reação subsequente com composto **44**, que inclui um bom grupo abandonante Z, ou amina **10** dá origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural **(I)**. O composto **44** pode incluir virtualmente qualquer grupo abandonante que possa ser deslocado pelo C4-amino da N2-substituída-2,4-pirimidinodiamina **42**. Grupos abandonantes adequados Z incluem, mas não estão limitados a halogéneos, metanossulfoniloxi (mesiloxi; "OMs"), trifluoro-metanossulfoniloxi ("OTf") e *p*-toluenossulfoniloxi (tosiloxi; "OTs"), benzenossulfoniloxi ("besilato") e metanitrobenzenossulfoniloxi ("nosilato"). Outros grupos abandonantes adequados serão claros para os profissionais.

Materiais de partida 4-amino-2-pirimidinol substituídos podem ser obtidos comercialmente ou sintetizados empregando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

Ainda noutra forma de realização exemplificativa, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados a partir de 2-cloro-4-aminopirimidinas ou 2-amino-4-cloropirimidinas como ilustrado no Esquema (V), em baixo:

Esquema (V)



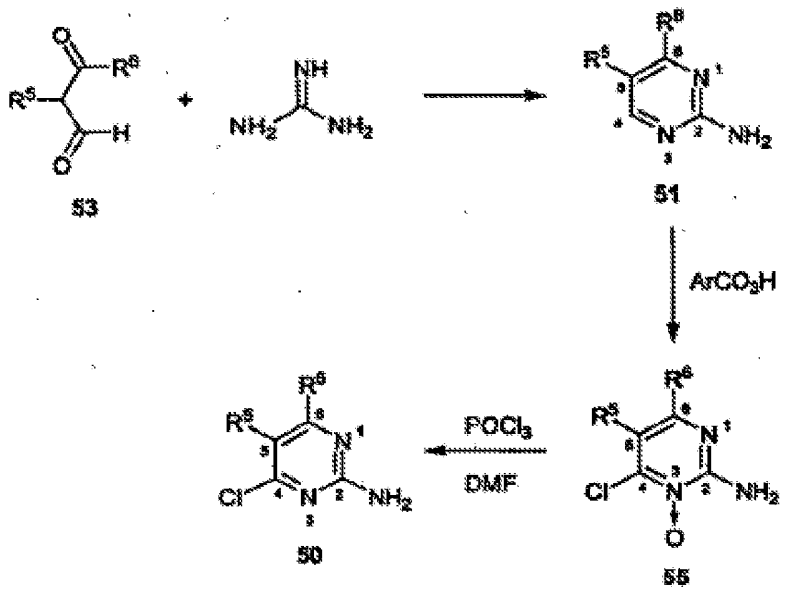
No Esquema (V), R^2, R^4, R^7, R^6, L^1, L^2 e X são como definidos para o Esquema (I) e Z é como definido para o Esquema (IV). Referindo-nos ao Esquema (V), 2-amino-4-cloropirimidina 50 reage com amino **10** para dar origem a 4N-substituída-2-pirimidinoamina **52** que, após reação com o composto **31** ou amina **6**, dá origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural **(I)**. Alternativamente, 2-cloro-4-amino-pirimidina **54** pode reagir com o composto **44** seguido de amina **6** para dar origem a um composto de acordo com a fórmula estrutural **(I)**.

Está disponível no mercado uma variedade de pirimidinas **50** e **54** adequadas para utilização como materiais de partida no Esquema (V), incluindo, a título exemplificativo e não de limitação, 2-amino-4,6-dicloropirimidina (Aldrich #A4860-1; Registo CAS 56-05-3); 2-amino-4-cloro-6-metoxi-pirimidina (Aldrich #51,864-6; Registo CAS 5734-64-5); 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (Aldrich #12,288-2; Registo CAS 5600-21-5); e 2-amino-4-cloro-6-metiltiopirimidina (Aldrich #A4600-5; Registo CAS 1005-38-5). Materiais de partida pirimidina

adicionais são disponibilizados pela General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/ou Interchim, Cedex, França (www.interchim.com), ou podem ser preparados empregando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

Alternativamente, 4-cloro-2-pirimidinoaminas **50** podem ser preparadas como ilustrado no Esquema (Va):

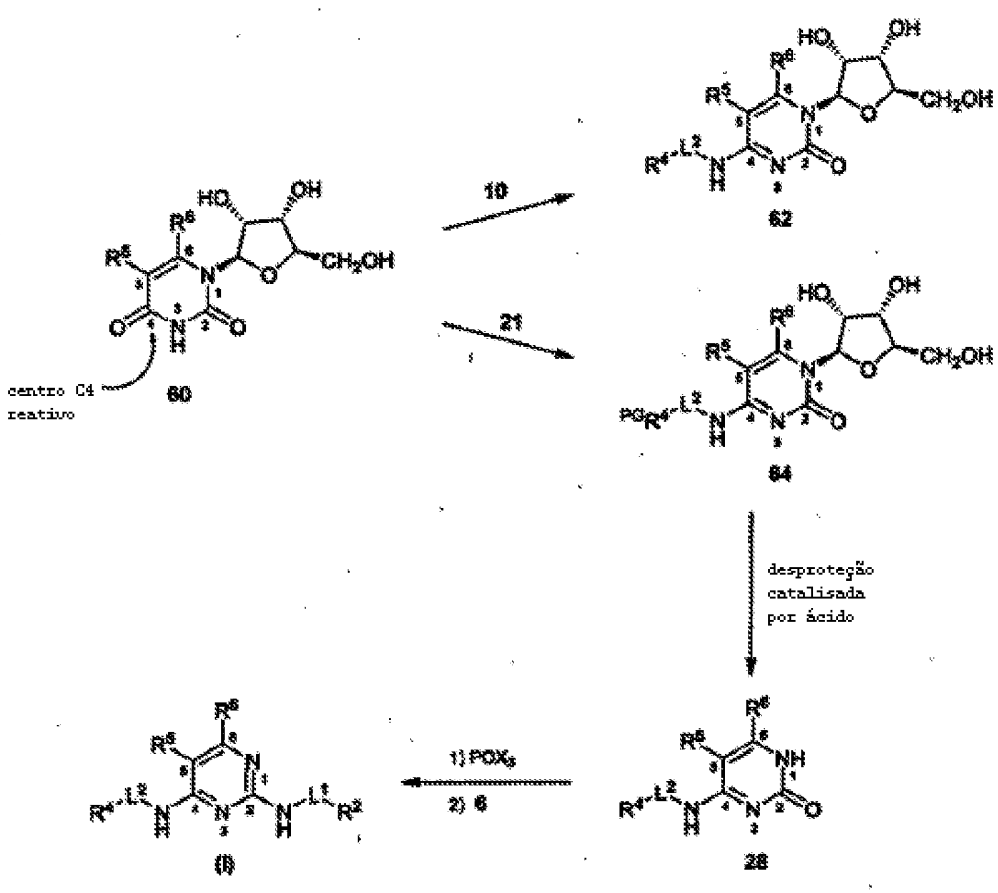
Esquema (Va)



No Esquema (Va), R^5 é como previamente definido para a fórmula estrutural (I) e R^6 é hidrogénio. No Esquema (Va), dicarbonilo **53** reage com guanidina para dar origem a 2-pirimidinoamina **51.** A reação com perácidos, tais como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluoroperacético ou complexo de ureia e peróxido de hidrogénio, dá origem ao N-óxido 55, que então é halogenado para dar origem a 4-cloro-2-pirimidinoamina **50.** As correspondentes 4-halo-2-pirimidino-aminas podem ser obtidas utilizando reagentes de halogenação adequados.

Ainda noutra forma de realização exemplificativa, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção podem ser preparados a partir de uridinas substituídas ou não substituídas como ilustrado no Esquema (VI), em baixo:

Esquema (VI)

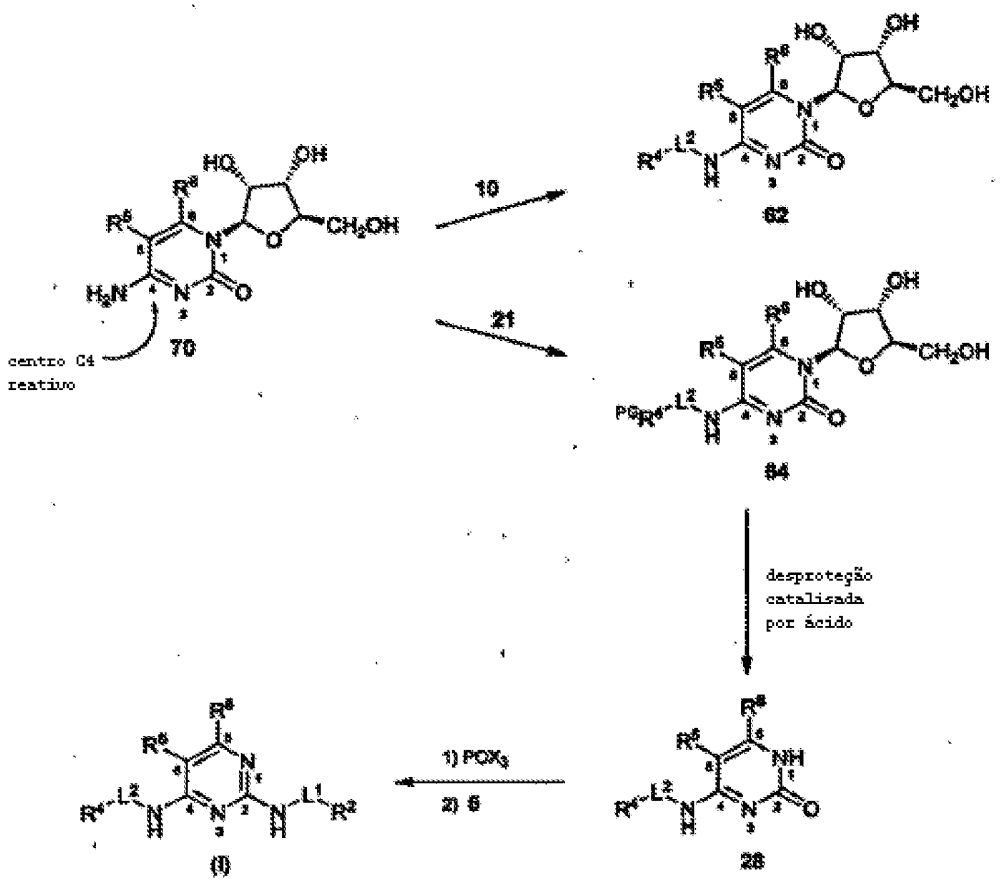


No Esquema (VI), R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 e X são como previamente definidos para o Esquema (I) e o sobre-escrito PG representa um grupo protetor, como discutido em relação com o Esquema (IIb). De acordo com o Esquema (VI), a uridina 60 tem um centro C4 reativo, de modo que a reação com amina **10** ou amina protegida **21** dá origem a citidina N4-substituída **62** ou **64**, respetivamente. A desproteção catalisada por ácido de **62** ou **64** N4-substituído (quando "PG" representa um grupo protetor instável em ácido) dá origem a citosina N4-substituída 28, que

pode ser subsequentemente halogenada na posição C2 e reagir com amina 6 para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural **(I)**.

Citidinas também podem ser utilizadas como materiais de partida de um modo análogo, como ilustrado no Esquema (VII), em baixo:

Esquema (VII)



No Esquema (VII), R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 e X são como previamente definidos no Esquema (I) e o sobre-escrito PG representa um grupo protetor como discutido acima. Referindo-nos ao Esquema (VII), tal como a uridina **60**, a citidina **70** tem um centro C4 reativo, de modo que a reação com a amina **10** ou amina protegida **21** dá origem a citidina N4-substituída **62** ou **64**, respetivamente. Estas citidinas **62** e **64** são então tratadas

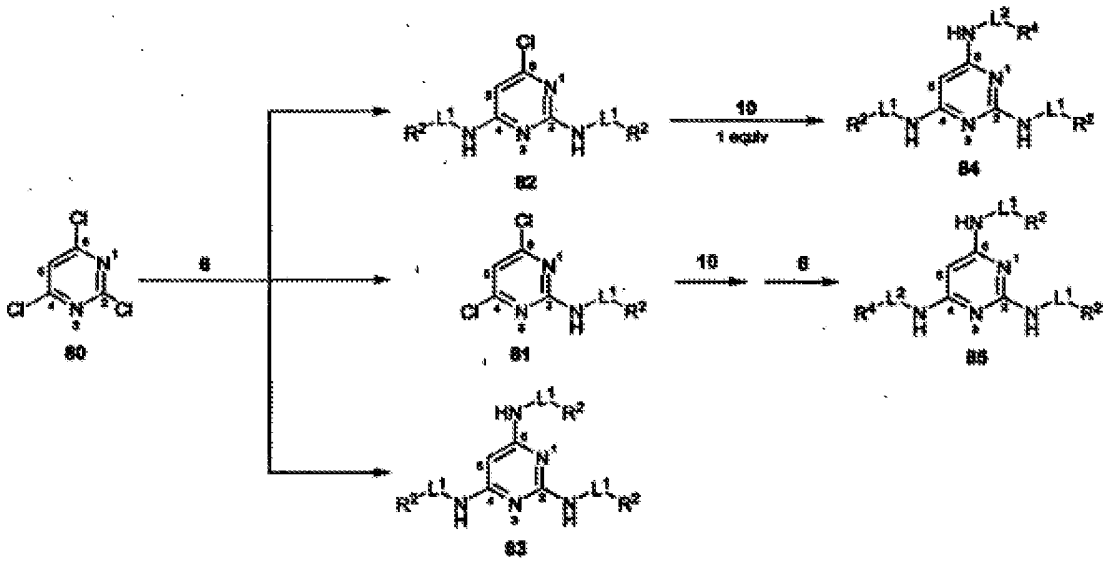
como previamente descrito para o Esquema (VI) para dar origem a uma 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural **(I)**.

Apesar de os Esquemas (VI) e (VII) serem exemplificados com ribosilnucleósidos, os profissionais apreciarão que os correspondentes 2'-desoxirribo e 2',3'-didesoxirribo-nucleósidos, bem como nucleósidos incluindo açúcares ou análogos de açúcares diferentes de ribose, também funcionarão.

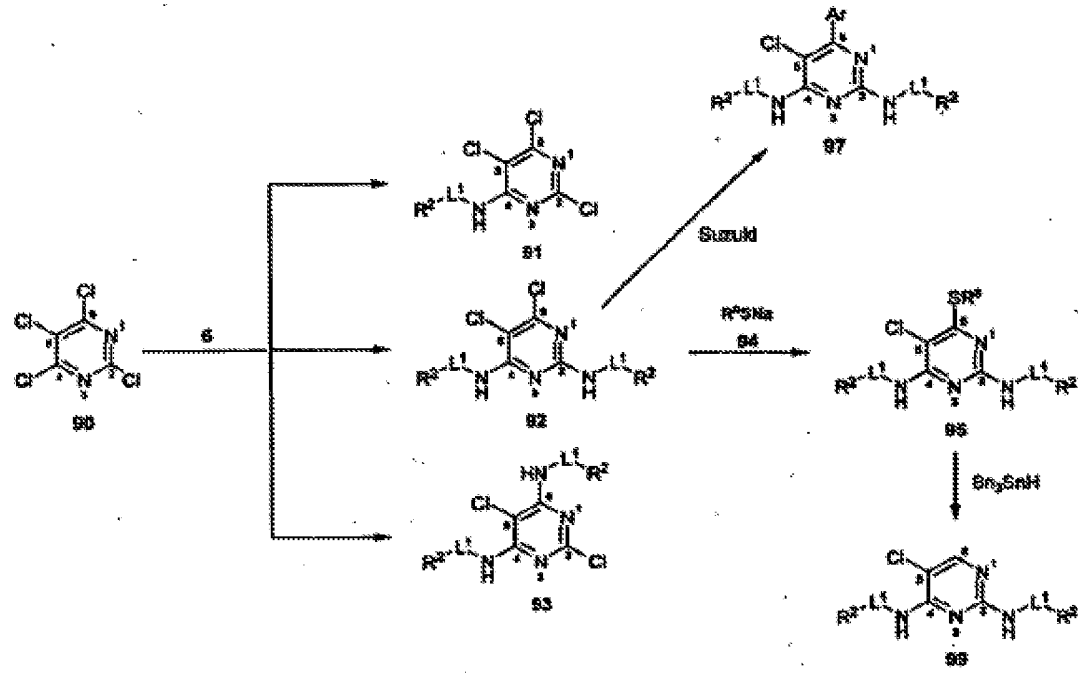
São conhecidas na área numerosas uridinas e citidinas úteis como materiais de partida nos Esquemas (VI) e (VII), e incluem, a título exemplificativo e não de limitação, 5-trifluorometil-2'-deoxicitidina (Chem. Sources #ABCR F07669; Registo CAS 66,384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'1 2000; Registo CAS 957-75-5); 5-iodo-2'-desoxiuridina (Aldrich #1-775-6; Registo CAS 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich #32,937-1; Registo CAS 316-46-1); 5-iodouridina (Aldrich #85,259-7; Registo CAS 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'12000; Registo CAS 70-00-8); 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina (Chem. Sources Int'12000; Registo CAS 70-00-8). Uridinas e citidinas adicionais que podem ser utilizadas como materiais de partida nos Esquemas (VI) e (VII) são disponibilizadas pela General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/ou Interchim, Cedex, França (www.interchim.com), ou podem ser preparadas empregando técnicas comuns. É proporcionada *infra* uma miríade de referências de manuais que ensinam métodos de síntese adequados.

Os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção também podem ser sintetizados a partir de pirimidinas substituídas, tais como pirimidinas substituídas com cloro, como ilustrado nos Esquemas (VIII) e (IX), em baixo:

Esquema (VIII)



Esquema (IX)



Nos Esquemas (VIII) e (IX), R^2, R^4 e R^a são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I), L^1 e L^2 são, cada um, uma ligação direta e "Ar" representa um grupo arilo. Referindo-nos ao Esquema (VIII), a reação de 2,4,6-tricloropirimidina **80** (Aldrich #T5,620-0; CAS#3764-01-0) com amina **6** dá origem a uma mistura de três compostos: pirimidino-

mono-, di- e triaminas substituídas **81**, **82** e **83**, que podem ser separadas e isoladas utilizando HPLC ou outras técnicas convencionais. As mono- e diaminas **81** e **82** podem reagir adicionalmente com as aminas **6** e/ou **10** para dar origem a N2,N4,N6-trissubstituídas-2,4,6-pirimidino-triaminas **84** e **85**, respetivamente.

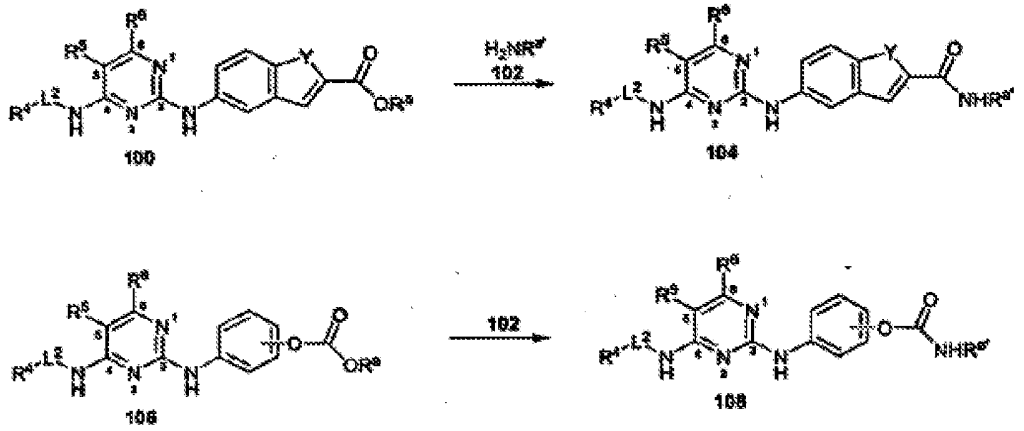
N2,N4-bis-substituídas-2,4-pirimidinodiaminas podem ser preparadas de um modo análogo ao Esquema (VIII) empregando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina ou 2,4-dicloropirimidina como materiais de partida. Neste caso não se obtém a pirimidinodiamina monossubstituída correspondente ao composto **81**. Ao invés, a reação prossegue para dar origem diretamente à N2,N4-bis-substituída-2,4-pirimidinodiamina.

Referindo-nos ao Esquema (IX), 2,4,5,6-tetracloropirimidina **90** (Aldrich #24,671-9; CAS#1780-40-1) reage com excesso de amina **6** para dar origem a uma mistura de três compostos: **91**, **92**, e **93**, que podem ser separados e isolados utilizando HPLC ou outras técnicas convencionais. Como ilustrado, N2,N4-bis-substituída-5,6,-dicloro-2,4-pirimidinodiamina **92** pode reagir adicionalmente, no C6 haleto, com, por exemplo, um agente nucleofílico **94** para dar origem ao composto **95**. Alternativamente, o composto **92** pode ser convertido em N2,N4-bis-substituída-5-cloro-6-aril-2,4-pirimidinodiamina **97** *via* uma reação de Suzuki. A 2,4-pirimidinodiamina **95** pode ser convertida na 2,4-pirimidinodiamina **99** por reação com Bn_3SnH.

Como será reconhecido por profissionais, 2,4-pirimidino-diaminas de acordo com a invenção, sintetizadas via os métodos exemplificativos descritos acima ou por outros meios bem conhecidos, também podem ser utilizadas como materiais de partida e/ou intermediários para sintetizar compostos 2,4-

pirimidinodiamina adicionais da invenção. Um exemplo específico é ilustrado no Esquema (X), em baixo:

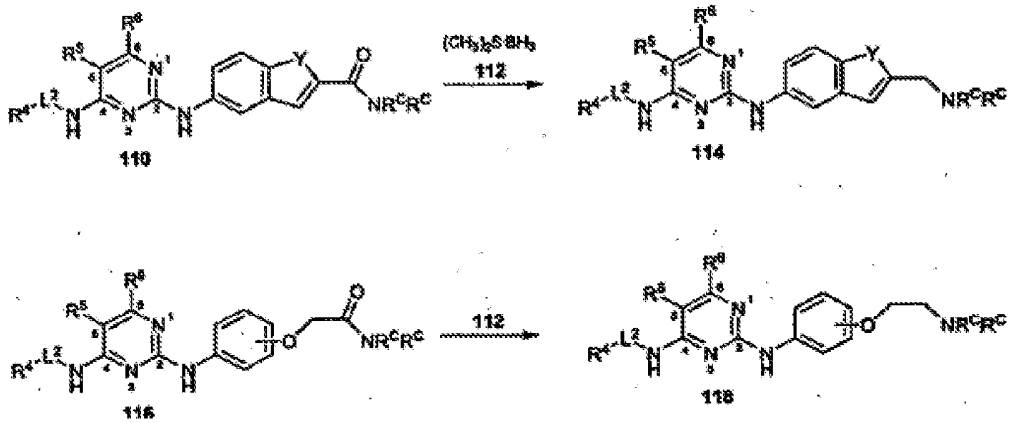
Esquema (X)



No Esquema (X), R^4, R^5 e R^a são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I), R^6 é hidrogénio e L^2 é uma ligação direta. Cada $R^{a'}$ é independentemente um R^a, e pode ser igual ou diferente do R^a ilustrado. Referindo-nos ao Esquema (X), ácido ou éster carboxílico **100** pode ser convertido na amida **104** por reação com a amina **102**. Na amina **102**, $R^{a'}$ pode ser igual ou diferente de R^a do ácido ou éster **100**. De modo semelhante, o éster de carbonato **106** pode ser convertido no carbamato **108**.

Um segundo exemplo específico é ilustrado no Esquema (XI), em baixo:

Esquema (XI)



No Esquema (XI), R^4, R^5 e R^c são como previamente definidos para a fórmula estrutural (I), R^6 é hidrogénio e L^2 é uma ligação direta. Referindo-nos ao Esquema (XI), a amida **110** ou **116** pode ser convertida na amina **114** ou **118**, respetivamente, por redução por borano com complexo metilsulfureto de borano **112.** Outras reações adequadas para sintetizar compostos 2,4-pirimidinodiamina a partir de materiais de partida 2,4-pirimidinodiamina serão claras para os profissionais.

Apesar de muitos dos esquemas de síntese discutidos acima não ilustrarem a utilização de grupos protetores, os profissionais reconhecerão que, nalguns casos, os substituintes R^2, R^4 e/ou R^5 podem incluir grupos funcionais que requerem proteção. A identidade exata do grupo protetor utilizado dependerá, entre outros, da identidade do grupo funcional a ser protegido e das condições reacionais utilizadas no esquema de síntese particular, e será claro para os profissionais. Diretrizes para selecionar grupos protetores e químicas para a sua ligação e remoção adequadas para uma aplicação particular podem ser encontradas, por exemplo, em Greene & Wuts, *supra.*

Pró-fármacos de acordo com a fórmula estrutural (II) podem ser preparados por modificação de rotina dos métodos acima descritos. Alternativamente, esses pró-fármacos podem ser preparados por reação de uma 2,4-pirimidinodiamina adequadamente protegida de fórmula estrutural (I) com um pró-grupo adequado. Condições para realizar essas reações e para desproteger o produto, para dar origem a um pró-fármaco de fórmula (II), são bem conhecidas.

É conhecida na área uma miríade de referências que ensinam métodos úteis para sintetizar pirimidinas de modo geral, bem como materiais de partida descritos nos Esquemas (I)-(IX). Quanto a diretrizes específicas, referem-se ao leitor Brown,

D. J., "The Pirimidines", em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Volume 16 (Weissberger, A., Editor), 1962, Interscience Publishers (Uma Divisão da John Wiley & Sons), Nova Iorque ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Volume 16, Suplemento I (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Editores), 1970, Wiley-Interscience (Uma Divisão da John Wiley & Sons), Nova Iorque (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Volume 16, Suplemento II (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Editores), 1985, Uma Publicação da Interscience (John Wiley & Sons), Nova Iorque ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Volume 52 (Weissberger, A. e Taylor, E. C., Editores), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, páginas 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. e Todd, A., em "Heterocyclic Compounds", Volume 6, (Elderfield, R. C., Editor), 1957, John Wiley, Nova Iorque, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nova Iorque, páginas 1-401 (síntese de uracilos páginas 313, 315; síntese de pirimidinas páginas 313-316; síntese de aminopirimidinas página 315); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., "Heterocyclic Chemistry", 3ª Edição, 1995, Chapman and Hall, Londres, R.U., páginas 1-516; Vorbrüggen, H. e Ruh-Pohlenz, C., "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley & Sons, Nova Iorque, 2001, páginas 1-631 (proteção de pirimidinas por acilação páginas 90-91; sililação de pirimidinas páginas 91-93); Joule, J. A., Mills, K. e Smith, G. F., "Heterocyclic Chemistry", 4ª Edição, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, R.U., páginas 1-589; e "Comprehensive Organic Synthesis", Volumes 1-9 (Trost, B. M. e Fleming, I., Editores), 1991, Pergamon Press, Oxford, R.U.

6.4 Inibição de Cascatas de Sinais de Recetores Fc

Compostos 2,4-pirimidinodiamina ativos da invenção inibem cascatas de sinalização de recetores Fc que conduzem, entre outros, a desgranulação de células. Como exemplo específico, os compostos inibem as cascatas de sinais de FcεRI e/ou FcγRI que conduzem à desgranulação de células imunológicas, tais como neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e/ou basófilos. Os mastócitos e basófilos desempenham um papel central em perturbações induzidas por alergénios, incluindo, por exemplo, rinite alérgica e asma. Referindo-nos à FIG. 1, por exposição a alergénios, que podem ser, entre outros, pólen ou parasitas, anticorpos IgE específicos para alergénios são sintetizados por células B ativadas por IL-4 (ou IL-13) e outros mensageiros, para mudar para a síntese de anticorpos específicos da classe IgE. Estes IgEs específicos para alergénios ligam-se ao FcεRI de alta afinidade. Por ligação do antigénio, os IgEs ligados a FcεR1 são reticulados e a via de transdução do sinal de recetores de IgE é ativada, o que conduz a desgranulação das células e consequente libertação e/ou síntese de uma série de mediadores químicos, incluindo histamina, proteases (por exemplo, triptase e quimase), mediadores de lípidos, tais como leucotrienos (por exemplo, LTC4), fator ativador de plaquetas (PAF) e prostaglandinas (por exemplo, PGD2) e uma série de citoquinas, incluindo TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GMCSF, VEGF e TGF-β. A libertação e/ou síntese destes mediadores a partir de mastócitos e/ou basófilos são responsáveis pelas respostas de fase inicial e tardia induzidas por alergénios, e estão diretamente ligadas a eventos a jusante que conduzem a um estado inflamatório sustentado.

Os eventos moleculares na via de transdução do sinal de FcεRI que conduzem à libertação de mediadores pré-formados via

desgranulação e libertação e/ou síntese de outros mediadores químicos são bem conhecidos e estão ilustrados na FIG. 2. Referindo-nos à FIG. 2, o FcεRI é um recetor heterotetramérico composto por uma subunidade alfa de ligação a IgE, uma subunidade beta e duas subunidades gama (homodímero gama). A reticulação de IgE ligado a FcεRI por agentes de ligação multivalentes (incluindo, por exemplo, alergénios específicos para IgE ou anticorpos anti-IgE ou fragmentos) induz a associação e ativação rápidas da quinase Lyn relacionada com Src. A Lyn fosforila motivos de ativação imunorrecetores baseados em tirosina (ITAMs) nas subunidades beta e gama intracelulares, conduzindo ao recrutamento de Lyn adicional para a subunidade beta e Syk quinase para o homodímero gama. Estas quinases associadas a recetores, que são ativadas por fosforilação intra- e intermolecular, fosforilam outros componentes da via, tais como a Btk quinase, LAT, e fosfolipase C-gama (PLC-gama). A PLC-gama ativada inicia vias que conduzem à ativação de proteína quinase C e mobilização de Ca^{2+}, ambos requeridos para desgranulação. A reticulação de FcεR1 também ativa as três classes principais de proteína quinases ativadas por mitogénios (MAP), isto é, ERK1/2, JNK1/2 e p38. A ativação destas vias é importante na regulação da transcrição de mediadores pró-inflamatórios, tais como TNF-α e IL-6, bem como o leucotrieno mediador de lípidos CA (LTC4).

Apesar de não estar ilustrado, crê-se que a cascata de sinalização de FcγRI partilha alguns elementos comuns com a cascata de sinalização de FceRI. É importante notar que, tal como o FcεRI, o FcγRI inclui um homodímero gama que é fosforilado e recruta Syk, e, tal como para o FcεRI, a ativação da cascata de sinalização de FcγRI conduz, entre outros, a desgranulação. Outros recetores Fc que partilham o homodímero gama e que podem ser regulados pelos compostos 2,4-

pirimidinodiamina ativos incluem, mas não estão limitados a FcαRI e FcγRIII.

A capacidade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção para inibir cascatas de sinalização de recetores Fc pode ser simplesmente determinada ou confirmada em ensaios *in vitro*. Ensaios adequados para confirmar a inibição de desgranulação mediada por FcεRI são apresentados na secção Exemplos. Num ensaio típico, células capazes de sofrer desgranulação mediada por FcεRI, tais como mastócitos ou basófilos, crescem primeiramente na presença de IL-4, Fator de Células Estaminais (SCF), IL-6 e IgE, para aumentar a expressão do FcεRI, são expostas a um composto de teste 2,4-pirimidinodiamina da invenção e são estimuladas com anticorpos anti-IgE (ou, alternativamente, um alergénio específico para IgE). Após incubação, a quantidade de um mediador químico ou outro agente químico libertado e/ou sintetizado em consequência da ativação da cascata de sinalização de FcεRI pode ser quantificada, utilizando técnicas comuns, e comparada com a quantidade do mediador ou agente libertado de células de controlo (isto é, células que são estimuladas mas que não são expostas ao composto de teste). A concentração do composto de teste que origina uma redução de 50% da quantidade do mediador ou agente, medida em comparação com células de controlo, é o IC_{50} do composto de teste. A origem dos mastócitos ou basófilos utilizados no ensaio dependerá, em parte, da utilização desejada dos compostos, e será clara para os profissionais. Por exemplo, se os compostos se destinarem a ser utilizados para tratar ou prevenir uma doença particular em humanos, uma fonte conveniente de mastócitos ou basófilos é um humano ou outro animal que constitua um modelo clínico aceite ou conhecido para a doença particular. Assim, dependendo da aplicação particular, os mastócitos ou basófilos podem ser derivados de uma grande variedade de fontes animais, variando,

por exemplo, desde mamíferos inferiores, como ratinhos e ratos, até cães, ovelhas e outros mamíferos habitualmente empregues na realização de testes clínicos, até mamíferos superiores, como macacos, chimpanzés e símios, até humanos. Exemplos específicos de células adequadas para realizar os ensaios *in vitro* incluem, mas não estão limitadas a basófilos de roedores ou humanos, linhas de células de leucemia de basófilos de rato, mastócitos primários de ratinho (como mastócitos de ratinho derivados da medula óssea "BMMC") e mastócitos primários humanos isolados de sangue do cordão umbilical ("CHMC") ou outros tecidos, como pulmão. Métodos de isolamento e cultura destes tipos de células são bem conhecidos ou são apresentados na secção Exemplos (ver, por exemplo, Demo *et al.*, 1999, *Cytometry* 36(4): 340-348, e requerimento copendente N° de Série 10/053,355, registado em 8 de Novembro de 2001). Obviamente, também podem ser utilizados outros tipos de células imunológicas que sofrem desgranulação por ativação da cascata de sinalização de FcεRI, incluindo, por exemplo, eosinófilos.

Como será reconhecido por profissionais, o mediador ou agente quantificado não é crítico. O único requisito é que seja um mediador ou agente libertado e/ou sintetizado em consequência da iniciação ou ativação da cascata de sinalização de recetores Fc. Por exemplo, referindo-nos à FIG. 1, a ativação da cascata de sinalização de FcεRI em mastócitos e/ou basófilos conduz a numerosos eventos a jusante. Por exemplo, a ativação da cascata de sinais de FcεRI conduz à libertação imediata (isto é, num período de 1-3 minutos após ativação do recetor) de uma variedade de mediadores e agentes químicos pré-formados *via* desgranulação. Assim, numa forma de realização, o mediador ou agente quantificado pode ser específico de grânulos (isto é, presente em grânulos mas não no citoplasma celular em geral). Exemplos de mediadores ou

agentes específicos de grânulos que podem ser quantificados para determinar e/ou confirmar a atividade de um composto 2,4-pirimidinodiamina da invenção incluem, mas não estão limitados a enzimas específicas de grânulos, tais como hexosaminidase e triptase, e componentes específicos de grânulos, tais como histamina e serotonina. Ensaios para quantificar esses fatores são bem conhecidos e, em muitos casos, estão disponíveis no mercado. Por exemplo, a libertação de triptase e/ou hexosaminidase pode ser quantificada por incubação das células com substratos aptos a serem clivados que exibem fluorescência após a clivagem, e quantificação da quantidade de fluorescência produzida empregando técnicas convencionais. Esses substratos fluorogénicos aptos a serem clivados estão disponíveis no mercado. Por exemplo, os substratos fluorogénicos Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Z=benziloxicarbonilo; AMC=7-amino-4-metilcumarina; BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, Número do Catálogo P-142) e Z-Ala-Lys-Arg-AMC (Enzyme Systems Products, uma divisão da ICN Biomedicals, Inc., Livermore, CA 94550, Número do Catálogo AMC-246) podem ser utilizados para quantificar a quantidade de triptase libertada. O substrato fluorogénico 4-metilumbeliferil-N-acetil-β-D-glucosaminida (Sigma, St. Louis, MO, Catálogo #69585) pode ser utilizado para quantificar a quantidade de hexosaminidase libertada. A libertação de histamina pode ser quantificada utilizando um ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) comercialmente disponível, como o ensaio ELISA de histamina Immunotech #IM2015 (Beckman-Coulter, Inc.). Métodos específicos de quantificação da libertação de triptase, hexosaminidase e histamina são apresentados na secção Exemplos. Quaisquer destes ensaios podem ser utilizados para determinar ou confirmar a atividade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção.

Referindo-nos de novo à FIG. 1, a desgranulação é apenas uma de várias respostas iniciadas pela cascata de sinalização de FcεRI. Adicionalmente, a ativação desta via de sinalização conduz à síntese e libertação *de novo* de citoquinas e quimioquinas, tais como IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-13 e MIP1-α), e libertação de mediadores de lípidos, tais como leucotrienos (por exemplo, LTC4), fator ativador de plaquetas fator (PAF) e prostaglandinas. Em conformidade, os compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção também podem ser avaliados quanto à atividade por quantificação da quantidade de um ou mais destes mediadores libertados e/ou sintetizados por células ativadas.

Ao contrário dos componentes específicos de grânulos discutidos acima, estes mediadores de "fase tardia" não são libertados imediatamente após ativação da cascata de sinalização de FcεRI. Em conformidade, ao quantificar estes mediadores de fase tardia, deve ter-se o cuidado de assegurar que a cultura de células ativadas é incubada durante um tempo suficiente para originar a síntese (se necessário) e libertação do mediador a ser quantificado. Em geral, PAF e mediadores de lípidos, como leucotrieno C4, são libertados num período de 3-30 minutos após ativação do FcεRI. As citoquinas e outros mediadores de fase tardia são libertados aproximadamente 4-8 horas após ativação do FcεRI. Tempos de incubação adequados para um mediador específico serão claros para os profissionais. Diretrizes e ensaios específicos são apresentados na secção Exemplos.

A quantidade libertada de um mediador de fase tardia particular pode ser quantificada empregando qualquer técnica comum. Numa forma de realização, a(s) quantidade(s) pode(m) ser quantificada(s) empregando ensaios ELISA. Estojos de

ensaios ELISA adequados para quantificar a quantidade libertada de TNFα, IL-4, IL-5, IL-6 e/ou IL-13 são disponibilizados, por exemplo, pela Biosource International, Inc., Camarillo, CA 93012 (ver, por exemplo, Números do Catálogo KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 e KHC0132). Estojos de ensaios ELISA adequados para quantificar a quantidade de leucotrieno C4 (LTC4) libertada de células são disponibilizados pela Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 48108 (ver, por exemplo, Número do Catálogo 520211).

Tipicamente, compostos 2,4-pirimidinodiamina ativos da invenção exibirão IC_{50}s, relativamente à desgranulação mediada por FcεRI e/ou libertação ou síntese de mediadores, de cerca de 20 μM ou menor, medidos num ensaio *in vitro*, tal como um dos ensaios *in vitro* descritos acima ou na secção Exemplos. Obviamente, os profissionais apreciarão que compostos exibindo IC_{50}s menores, por exemplo, da ordem de 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM,1 nM, ou mesmo menores, são particularmente úteis.

Os profissionais também apreciarão que os vários mediadores discutidos acima podem induzir diferentes efeitos adversos ou exibir diferentes potências relativamente ao mesmo efeito adverso. Por exemplo, o mediador de lípidos LTC4 é um vasoconstritor potente – é aproximadamente 1000 vezes mais potente na indução de vasoconstrição do que a histamina. Como outro exemplo, para além de mediarem reações de hipersensibilidade atópicas ou do Tipo I, as citoquinas também podem causar remodelação de tecidos e proliferação de células. Assim, apesar de serem úteis compostos que inibem a libertação e/ou síntese de quaisquer dos mediadores químicos previamente discutidos, os profissionais apreciarão que compostos que inibem a libertação e/ou síntese de uma pluralidade, ou mesmo de todos os mediadores previamente descritos têm aplicação particular, uma vez que esses compostos são úteis para

melhorar ou evitar de todo uma pluralidade, ou mesmos todos os efeitos adversos induzidos pelos mediadores particulares. Por exemplo, compostos que inibem a libertação dos três tipos de mediadores - específicos de grânulos, lípidos e citoquinas - são úteis para o tratamento ou prevenção de reações de hipersensibilidade imediata do Tipo I, bem como os sintomas crónicos a elas associados.

Compostos da invenção capazes de inibir a libertação de mais do que um tipo de mediador (por exemplo, específico de grânulos ou de fase tardia) podem ser identificados determinando o IC_{50} relativamente a um mediador representativo de cada classe, empregando os vários ensaios *in vitro* descritos acima (ou outros ensaios *in vitro* equivalentes). Compostos da invenção que são capazes de inibir a libertação de mais do que um tipo de mediador exibirão tipicamente um IC_{50}, para cada tipo de mediador testado, menor do que cerca de 20 μM. Por exemplo, um composto que exibe um IC_{50} de 1 μM relativamente à libertação de histamina ($IC_{50}^{histamina}$) e um IC_{50} de 1 nM relativamente à síntese e/ou libertação de leucotrieno LTC4 (IC_{50}^{LTC4}) inibe a libertação de mediadores imediatos (específicos de grânulos) e de fase tardia. Como outro exemplo específico, um composto que exibe um $IC_{50}^{triptase}$ de 10 μM, um IC_{50}^{LTC4} de 1 μM e um IC_{50}^{IL-4} de 1 μM inibe a libertação de mediadores imediatos (específicos de grânulos), de lípidos e citoquinas. Apesar de os exemplos específicos acima empregarem os IC_{50}s de um mediador representativo de cada classe, os profissionais apreciarão que podem ser obtidos os IC_{50}s de uma pluralidade, ou mesmo de todos os mediadores compreendendo uma ou mais das classes. As quantidade(s) e identidade(s) de mediadores para os quais devem ser verificados dados de IC_{50} para um composto e aplicação particulares serão claras para os profissionais.

Podem ser utilizados ensaios semelhantes para confirmar a inibição de cascatas de transdução do sinal iniciadas por outros recetores Fc, tais como sinalização de FcαRI, FcγRI e/ou FcγRIII, com modificações de rotina. Por exemplo, a capacidade dos compostos para inibir a transdução do sinal de FcγRI pode ser confirmada em ensaios semelhantes aos descritos acima, com a exceção de a cascata de sinalização de FcγRI ser ativada, por exemplo, por incubação das células com IgG e um alergénio ou anticorpo específico de IgG, em vez de IgE e um alergénio ou anticorpo específico de IgE. Tipos de células adequados, agentes ativadores e agentes para quantificar, para confirmar a inibição de outros recetores Fc, como recetores Fc que compreendem um homodímero gama, serão claros para os profissionais.

Uma classe particularmente útil de compostos inclui aqueles compostos 2,4-pirimidinodiamina que inibem a libertação de mediadores específicos de grânulos imediatos e mediadores de fase tardia com IC_{50}s aproximadamente equivalentes. Por aproximadamente equivalente pretende-se significar que os IC_{50}s para cada tipo de mediador estão a cerca de um intervalo de 10 vezes um do outro. Outra classe particularmente útil de compostos inclui aqueles compostos 2,4-pirimidinodiamina que inibem a libertação de mediadores específicos de grânulos imediatos, mediadores de lípidos e mediadores de citoquinas com IC_{50}s aproximadamente equivalentes. Numa forma de realização específica, esses compostos inibem a libertação dos seguintes mediadores com IC_{50}s aproximadamente equivalentes: histamina, triptase, hexosaminidase, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNFα e LTC4. Esses compostos são particularmente úteis para, entre outros, melhorar ou evitar de todo as respostas de fase inicial e tardia associadas a reações de hipersensibilidade atópicas ou imediatas do Tipo I.

Idealmente, a capacidade para inibir a libertação de todos os tipos desejados de mediadores residirá num único composto. No entanto, também podem ser identificadas misturas de compostos que atingem o mesmo resultado. Por exemplo, um primeiro composto que inibe a libertação de mediadores específicos de grânulos pode ser utilizado em combinação com um segundo composto que inibe a libertação e/ou síntese de mediadores de citoquinas.

Para além das vias de desgranulação de FcεRI ou FcγRI discutidas acima, a desgranulação de mastócitos e/ou basófilos pode ser induzida por outros agentes. Por exemplo, a ionomicina, um ionóforo de cálcio que ultrapassa a maquinaria de transdução do sinal de FcεRI ou FcγRI inicial da célula, induz diretamente um fluxo de cálcio que desencadeia a desgranulação. Referindo-nos de novo à FIG. 2, a PLCγ ativada inicia vias que conduzem, entre outros, a mobilização de iões cálcio e subsequente desgranulação. Como ilustrado, esta mobilização de Ca^{2+} é desencadeada tardiamente na via de transdução do sinal de FcεRI. Como mencionado acima, e como ilustrado na FIG. 3, a ionomicina induz diretamente mobilização de Ca^{2+} e um fluxo de Ca^{2+} que conduz a desgranulação. Outros ionóforos que induzem desgranulação deste modo incluem A23187. A capacidade de ionóforos indutores de granulação, tais como ionomicina, para ultrapassar as fases iniciais das cascatas de sinalização de FcεRI e/ou FcγRI pode ser utilizada como contra-rastreio para identificar compostos ativos da invenção que exercem especificamente a sua atividade inibidora da desgranulação por bloqueio ou inibição das cascatas de sinalização iniciais de FcεRI ou FcγRI, como discutido acima. Compostos que inibem especificamente essa desgranulação inicial mediada por FcεRI ou FcγRI inibem não só a desgranulação e subsequente libertação rápida de histamina, triptase e outros conteúdos de grânulos, mas também inibem as

vias de ativação pró-inflamatórias que causam a libertação de TNFα, IL-4, IL-13 e dos mediadores de lípidos, tais como LTC4. Assim, compostos que inibem especificamente essa desgranulação inicial mediada por FcεRI e/ou FcγRI bloqueiam ou inibem não só reações de hipersensibilidade agudas atópicas ou do Tipo I mas também respostas tardias envolvendo múltiplos mediadores inflamatórios.

Compostos da invenção que inibem especificamente a desgranulação inicial mediada por FcεRI e/ou FcγRI são aqueles compostos que inibem a desgranulação mediada por FcεRI e/ou FcγRI (por exemplo, têm um IC_{50} menor do que cerca de 20 μM relativamente à libertação de um mediador ou componente específico de grânulos, medido num ensaio *in vitro* com células estimuladas com um agente de ligação de IgE ou IgG) mas que não inibem apreciavelmente a desgranulação induzida por ionóforos. Numa forma de realização, é considerado que os compostos não inibem apreciavelmente a desgranulação induzida por ionóforos se exibirem um IC_{50} de desgranulação induzida por ionóforos maior do que cerca de 20 μM, medido num ensaio *in vitro*. Obviamente, são particularmente úteis compostos ativos que exibem IC_{50}s de desgranulação induzida por ionóforos ainda maiores, ou que não inibem de todo a desgranulação induzida por ionóforos. Noutra forma de realização, é considerado que os compostos não inibem apreciavelmente a desgranulação induzida por ionóforos se exibirem uma diferença maior do que 10 vezes nos seus IC_{50}s de desgranulação mediada por FcεRI e/ou FcγRI e desgranulação induzida por ionóforos, medidos num ensaio *in vitro*. Ensaios adequados para determinar o IC_{50} de desgranulação induzida por ionóforos incluem quaisquer dos ensaios de desgranulação previamente descritos, com a modificação de as células serem estimuladas ou ativadas com um ionóforo de cálcio indutor de desgranulação, tal como ionomicina ou A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA), em vez

de anticorpos anti-IgE ou um alergénio específico de IgE. Ensaios específicos para avaliar a capacidade de um composto particular 2,4-pirimidinodiamina da invenção para inibir a desgranulação induzida por ionóforos são apresentados na secção Exemplos.

Como será reconhecido por profissionais, compostos que exibem um grau elevado de seletividade de desgranulação mediada por FcεRI têm aplicação particular, pois esses compostos abordam seletivamente a cascata de FcεRI e não interferem noutros mecanismos de desgranulação. De modo semelhante, compostos que exibem um grau elevado de seletividade de desgranulação mediada por FcγRI têm aplicação particular, pois esses compostos abordam seletivamente a cascata de FcγRI e não interferem noutros mecanismos de desgranulação. Compostos que exibem um grau elevado de seletividade são geralmente 10 vezes ou mais seletivos para desgranulação mediada por FcεRI ou FcγRI relativamente à desgranulação induzida por ionóforos, tal como desgranulação induzida por ionomicina.

Dados bioquímicos e outros confirmam que os compostos 2,4-pirimidinodiamina descritos aqui são inibidores potentes da atividade de Syk quinase. Por exemplo, em experiências com uma Syk quinase isolada, de vinte e quatro compostos 2,4-pirimidinodiamina testados, todos menos dois inibiram a fosforilação catalisada por Syk quinase de um substrato peptídico com IC50s na gama submicromolar. Os compostos restantes inibiram a fosforilação na gama micromolar. Adicionalmente, de dezasseis compostos testados num ensaio *in vitro* com mastócitos, todos inibiram a fosforilação de substratos da Syk quinase (por exemplo, PLC-gamaI, LAT) e proteínas a jusante da Syk quinase (por exemplo, JNK, p38, Erk1/2 e PKB, quando testadas), mas nenhumas proteínas a montante da Syk quinase na cascata (por exemplo, Lyn). A

fosforilação de substratos de Lyn não foi inibida pelos compostos 2,4-pirimidinodiamina testados. Além disso, para os compostos seguintes observou-se uma correlação elevada entre a sua inibição da atividade de Syk quinase em ensaios bioquímicos (IC_{50}s na gama de 3 até 1850 nM) e a sua inibição da desgranulação mediada por FcεR1 em mastócitos (IC_{50}s na gama de 30 até 1650 nM): R950373, R950368, R921302, R945371, R945370, R945369, R945365, R921304, R945140, R945071, R940358, R940353, R940352, R940351, R940350, R940347, R921303, R940338, R940323, R940290, R940277, R940276, R940275, R940269, R940255, R935393, R935372, R935366, R935310, R935309, R935307, R935304, R935302, R935293, R935237, R935198, R935196, R935194, R935193, R935191, R935190, R935138, R927050, R926968, R926956, R926931, R926891, R926839, R926834, R926816, R926813, R926791, R926782, R926780, R926757, R926753, R926745, R926715, R926508, R926505, R926502, R926501, R926500, R921218, R921147, R920410, R909268, R921219, R908712, R908702.

Em conformidade, a atividade dos compostos 2,4-pirimidino-diamina da invenção também pode ser confirmada em ensaios bioquímicos ou celulares da atividade de Syk quinase. Referindo-nos de novo à FIG. 2, na cascata de sinalização de FcεRI em mastócitos e/ou basófilos, a Syk quinase fosforila LAT e PLC-gammaI, o que conduz, entre outros, a desgranulação. Quaisquer destas atividades podem ser utilizadas para confirmar a atividade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção. Numa forma de realização, a atividade é confirmada contactando uma Syk quinase isolada, ou um respetivo fragmento ativo, com um composto 2,4-pirimidinodiamina na presença de um substrato da Syk quinase (por exemplo, um péptido sintético ou uma proteína que se sabe ser fosforilada pela Syk numa cascata de sinalização) e avaliando se a Syk quinase fosforilou o substrato. Alternativamente, o ensaio pode ser realizado com células que expressam uma Syk quinase. As células podem

expressar a Syk quinase de modo endógeno ou podem ser manipuladas para expressar uma Syk quinase recombinante. Opcionalmente, as células também podem expressar o substrato da Syk quinase. Células adequadas para realizar esses ensaios de confirmação, bem como métodos de manipulação de células adequadas, serão claros para os profissionais. Exemplos específicos de ensaios bioquímicos e celulares adequados para confirmar a atividade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina são apresentados na secção Exemplos.

Em geral, compostos que são inibidores da Syk quinase exibirão um IC_{50}, relativamente à atividade de Syk quinase, tal como a capacidade da Syk quinase para fosforilar um substrato sintético ou endógeno, num ensaio *in vitro* ou celular, situado no intervalo de cerca de 20 µM ou menos. Os profissionais apreciarão que compostos que exibem IC_{50}s menores, tais como na gama de 10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou mesmo menores, são particularmente úteis.

6.5 Utilizações e Composições

Como previamente discutido, os compostos ativos da invenção inibem cascatas de sinalização de recetores Fc, especialmente aqueles recetores Fc incluindo um homodímero gama, como as cascatas de sinalização de FcεRI e/ou FcγRI, que conduzem, entre outros, à libertação e/ou síntese de mediadores químicos a partir de células, *via* desgranulação ou outros processos. Também como discutido, os compostos ativos também são inibidores potentes da Syk quinase. Em consequência destas atividades, os compostos ativos da invenção podem ser utilizados numa variedade de contextos *in vitro, in vivo* e *ex vivo* para regular ou inibir a Syk quinase, cascatas de sinalização onde a Syk quinase desempenha um papel, cascatas de sinalização de recetores Fc e as respostas biológicas

efetuadas por essas cascatas de sinalização. Por exemplo, numa forma de realização, os compostos podem ser utilizados para inibir a Syk quinase, *in vitro*, em virtualmente qualquer tipo de célula que expresse a Syk quinase. Também podem ser utilizados para regular cascatas de transdução do sinal onde a Syk quinase desempenha um papel. Essas cascatas de transdução do sinal dependentes de Syk incluem, mas não estão limitadas às cascatas de transdução do sinal de FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrinas. Os compostos também podem ser utilizados *in vitro* ou *in vivo* para regular, e em particular inibir respostas celulares ou biológicas efetuadas por essas cascatas de transdução do sinal dependentes de Syk. Essas respostas celulares ou biológicas incluem, mas não estão limitadas a explosão respiratória, adesão celular, desgranulação celular, disseminação celular, migração celular, agregação celular, fagocitose, síntese e libertação de citoquinas, maturação celular e fluxo de Ca^{2+}. É importante notar que os compostos podem destinar-se a utilização na inibição da Syk quinase *in vivo* como abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças mediadas, totalmente ou em parte, por uma atividade de Syk quinase. Exemplos não limitadores de doenças mediadas por Syk quinase que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos são as discutidas mais pormenorizadamente em baixo.

Noutra forma de realização, os compostos ativos podem destinar-se a utilização na regulação ou inibição das cascatas de sinalização de recetores Fc e/ou desgranulação mediada por FcεRI e/ou FcγRI como abordagem terapêutica ao tratamento ou prevenção de doenças caraterizadas, causadas e/ou associadas à libertação ou síntese de mediadores químicos dessas cascatas de sinalização de recetores Fc ou desgranulação. Esses tratamentos podem ser administrados a animais em contextos veterinários, ou a humanos. Doenças que são caraterizadas, causadas ou associadas a essa libertação, síntese de

mediadores ou desgranulação e que, em consequência, podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos ativos incluem, a título exemplificativo e não de limitação, reações de hipersensibilidade ou alérgicas atópicas ou anafiláticas, alergias (por exemplo, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, asma atópica, dermatite atópica e alergias alimentares), formação de cicatrizes de baixo grau (por exemplo, de escleroderma, fibrose aumentada, queloides, cicatrizes pós-cirúrgicas, fibrose pulmonar, espasmos vasculares, enxaqueca, lesão de reperfusão e pós-enfarte do miocárdio), doenças associadas a destruição de tecidos (por exemplo, de COPD, cardiobronquite e pós-enfarte do miocárdio), doenças associadas a inflamação de tecidos (por exemplo, síndroma do intestino irritável, cólon espásticos e doença inflamatória do intestino), inflamação e formação de cicatrizes.

Quando utilizados para tratar ou prevenir essas doenças, os compostos ativos podem ser administrados isoladamente, na forma de misturas de um ou mais compostos ativos ou em mistura ou combinação com outros agentes úteis para tratar essas doenças e/ou os sintomas associados a essas doenças. Os compostos ativos também podem ser administrados em mistura ou em combinações com agentes úteis para tratar outras perturbações ou doenças, tais como esteroides, estabilizadores membranares, inibidores de 5LO, inibidores da síntese e recetores de leucotrienos, inibidores da mudança de isotipos de IgE ou síntese de IgE, mudança de isotipos de IgG ou síntese de IgG, β-agonistas, inibidores de triptase, aspirina, inibidores da COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxan, inibidores de PD4, inibidores de p38, inibidores de PDE4 e anti-histamínicos, para nomear alguns. Os compostos ativos podem ser administrados *per se* na forma de pró-fármacos, ou como composições farmacêuticas compreendendo um composto ativo ou pró-fármaco.

Composições farmacêuticas compreendendo os compostos ativos da invenção (ou respetivos pró-fármacos) podem ser preparadas por processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, levigação para preparação de drageias, emulsificação, encapsulação, encerramento ou liofilização. As composições podem ser formuladas de modo convencional utilizando um ou mais transportadores, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis, que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser utilizadas de modo farmacêutico.

O composto ativo ou pró-fármaco pode ser formulado nas composições farmacêuticas *per se*, ou na forma de um hidrato, solvato, N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável, como previamente descrito. Tipicamente, esses sais são mais solúveis em soluções aquosas do que os correspondentes ácidos e bases livres, mas também podem ser formados sais com menor solubilidade do que os correspondentes ácidos e bases livres.

Composições farmacêuticas da invenção podem tomar uma forma adequada para virtualmente qualquer modo de administração, incluindo, por exemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, injeção, transdérmica, retal, vaginal, etc., ou uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação.

Para administração tópica, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-fármaco(s) pode(m) ser formulado(s) como soluções, géis, unguentos, cremes, suspensões, etc., como é bem conhecido na área.

Formulações sistémicas incluem as concebidas para administração por injeção, por exemplo, injeção subcutânea,

intravenosa, intramuscular, intratecal ou intraperitoneal, bem como as concebidas para administração transdérmica, transmucosa, oral ou pulmonar.

Preparações injetáveis úteis incluem suspensões, soluções ou emulsões esterilizadas do(s) composto(s) ativo(s) em veículos aquosos ou oleosos. As composições também podem conter agentes de formulação, tais como um agente de suspensão, estabilização e/ou dispersão. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma galénica unitária, por exemplo, em ampolas, ou em recipientes multidose, e podem conter conservantes adicionados.

Alternativamente, a formulação injetável pode ser fornecida na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, incluindo mas não limitado a água esterilizada sem pirogénios, tampão, solução de dextrose, etc., antes da utilização. Para esta finalidade, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser seco(s) por qualquer técnica conhecida na área, tal como liofilização, e pode(m) ser reconstituído(s) antes da utilização.

Para administração transmucosa empregam-se na formulação penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada. Esses penetrantes são conhecidos na área.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem tomar a forma, por exemplo, de rebuçados, comprimidos ou cápsulas, preparados de modo convencional com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinil-pirrolidona ou hidroxipropilmetilcelulose); agentes de enchimento (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por

exemplo, amido de batata ou glicolato de amido sódico); ou agentes humedecedores (por exemplo, laurilsulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos, por métodos bem conhecidos na área, com, por exemplo, açúcares, filmes ou revestimentos entéricos. Compostos que são particularmente adequados para administração oral incluem os Compostos R940350, R935372, R935193, R927050 e R935391.

Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma, por exemplo, de elixires, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água, ou outro veículo adequado, antes da utilização. Essas preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas); agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico, Cremophore™ ou óleos vegetais fracionados); e conservantes (por exemplo, p-hidroxi-benzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico). As preparações também podem conter sais de tampões, conservantes, agentes aromatizantes, corantes e edulcorantes, consoante o apropriado.

Preparações para administração oral podem ser adequadamente formuladas para originar libertação controlada do composto ativo ou pró-fármaco, como é bem conhecido.

Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos ou rebuçados formulados de modo convencional.

Para as vias de administração retal e vaginal, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como soluções

(para enemas de retenção), supositórios ou unguentos contendo bases convencionais para supositórios, tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Para administração nasal ou administração por inalação ou insuflação, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-fármaco(s) pode(m) ser convenientemente distribuído(s) na forma de uma pulverização de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou um nebulizador utilizando um impulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, tricloro-fluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonetos, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para distribuir uma quantidade calibrada. Podem ser formuladas cápsulas e cartuchos para utilização num inalador ou insuflador (por exemplo, cápsulas e cartuchos compreendidos por gelatina) contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido.

Um exemplo específico de uma formulação de suspensão aquosa adequada para administração nasal, empregando dispositivos disponíveis no mercado de pulverização nasal, inclui os ingredientes seguintes: composto ativo ou pró-fármaco (0,5-20 mg/mL); cloreto de benzalcónio (0,1-0,2 mg/mL); polissorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 mg/mL); carboximetil-celulose sódica ou celulose microcristalina (1-15 mg/mL); feniletanol (1-4 mg/mL); e dextrose (20-50 mg/mL). O pH da suspensão final pode ser ajustado para variar desde cerca de pH5 até pH7, sendo típico um pH de cerca de pH 5,5.

Outro exemplo específico de uma suspensão aquosa adequada para administração dos compostos via inalação, e em particular para essa administração do composto R921218, contém 1-20 mg/mL de

Composto ou pró-fármaco, 0,1-1% (v/v) de Polissorbato 80 (TWEEN®80), citrato 50 mM e/ou 0,9% de cloreto de sódio.

Para administração ocular, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-fármaco(s) pode(m) ser formulado(s) como uma solução, emulsão, suspensão, etc., adequada para administração no olho. É conhecida na área uma variedade de veículos adequados para administrar compostos no olho. Exemplos não limitadores e específicos são descritos na Patente U.S. N° 6,261,547; Patente U.S. N° 6,197,934; Patente U.S. N° 6,056,950; Patente U.S. N° 5,800,807; Patente U.S. N° 5,776,445; Patente U.S. N° 5,698,219; Patente U.S. N° 5,521,222; Patente U.S. N° 5,403,841; Patente U.S. N° 5,077,033; Patente U.S. N° 4,882,150; e Patente U.S. N° 4,738,851.

Para distribuição prolongada, o(s) composto(s) ativo(s) ou pró-fármaco(s) pode(m) ser formulado(s) como uma preparação de depósito destinada a administração por implantação ou injeção intramuscular. O ingrediente ativo pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrófobos adequados (por exemplo, como uma emulsão num óleo aceitável) ou resinas de permuta iónica, ou na forma de derivados escassamente solúveis, por exemplo, na forma de um sal escassamente solúvel. Alternativamente, podem ser utilizados sistemas de distribuição transdérmica fabricados como um disco adesivo ou emplastro que liberta lentamente o(s) composto(s) ativo(s) para absorção percutânea. Para esta finalidade podem utilizar-se intensificadores da permeação com o objetivo de facilitar a penetração transdérmica do(s) composto(s) ativo(s). Emplastros transdérmicos adequados são descritos, por exemplo, na Patente U.S. N° 5,407,713; Patente U.S. N° 5,352,456; Patente U.S. N° 5,332,213; Patente U.S. N° 5,336,168; Patente U.S. N° 5,290,561; Patente U.S. N° 5,254,346; Patente U.S. N° 5,164,189; Patente U.S. N° 5,163,899; Patente U.S. N°

5,088,977; Patente U.S. N° 5,087,240; Patente U.S. N° 5,008,110; e Patente U.S. N° 4,921,475.

Alternativamente, podem ser empregues outros sistemas de distribuição farmacêutica. Lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de distribuição que podem ser utilizados para distribuir composto(s) ativo(s) ou pró-fármaco(s). Também podem ser empregues certos solventes orgânicos, tais como dimetilsulfóxido (DMSO), apesar de, habitualmente, à custa de maior toxicidade.

As composições farmacêuticas podem, se desejado, ser apresentadas numa embalagem ou dispositivo distribuidor que pode conter uma ou mais formas galénicas unitárias contendo o(s) composto(s) ativo(s). A embalagem, por exemplo, pode compreender uma lâmina metálica ou de plástico, tal como uma embalagem alveolar. A embalagem ou dispositivo distribuidor pode ser acompanhado de instruções para administração.

6.6 Dosagens Eficazes

O(s) composto(s) ativo(s) da invenção ou respetivos pró-fármaco(s), ou respetivas composições, serão geralmente utilizados numa quantidade eficaz para atingir o resultado pretendido, por exemplo, numa quantidade eficaz para tratar ou prevenir a doença particular a ser tratada. O(s) composto(s) pode(m) ser administrado(s) terapeuticamente, para se obter um benefício terapêutico, ou profilaticamente, para se obter um benefício profilático. Por benefício terapêutico pretende-se significar erradicação ou melhoria da perturbação subjacente a ser tratada e/ou erradicação ou melhoria de um ou mais dos sintomas associados à perturbação subjacente, de modo que o paciente relata uma melhoria na sensação ou estado, não obstante o paciente poder ainda estar afetado com a

perturbação subjacente. Por exemplo, a administração de um composto a um paciente que sofre de uma alergia proporciona benefício terapêutico não só quando a resposta alérgica subjacente é erradicada ou melhorada, mas também quando o paciente relata uma diminuição da gravidade ou duração dos sintomas associados à alergia após exposição ao alergénio. Como outro exemplo, benefício terapêutico no contexto de asma inclui uma melhoria na respiração após o início de um ataque asmático, ou uma redução da frequência ou gravidade de episódios asmáticos. Benefício terapêutico também inclui a paragem ou abrandamento da progressão da doença, independente da melhoria obtida.

Para administração profilática, o composto pode ser administrado a um paciente em risco de desenvolver uma das doenças previamente descritas. Por exemplo, se for desconhecido se um paciente é alérgico a um fármaco particular, o composto pode ser administrado antes da administração do fármaco, para evitar ou melhorar uma resposta alérgica ao fármaco. Alternativamente, pode aplicar-se administração profilática para evitar o surgimento de sintomas num paciente diagnosticado com a perturbação subjacente. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um sofredor de alergia antes de exposição esperada ao alergénio. Os compostos também podem ser administrados profilaticamente a indivíduos saudáveis que estão repetidamente expostos a agentes conhecidos de uma das doenças acima descritas, para prevenir o surgimento da perturbação. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um indivíduo saudável que está repetidamente exposto a um alergénio que se sabe induzir alergias, tal como látex, numa tentativa de prevenir que o indivíduo desenvolva uma alergia. Alternativamente, um composto pode ser administrado a um paciente que sofre de asma antes de participar em atividades que desencadeiam ataques de asma,

para atenuar a gravidade ou evitar totalmente um episódio asmático.

A quantidade administrada de composto dependerá de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a indicação particular a ser tratada, o modo de administração, se o benefício desejado é profilático ou terapêutico, a gravidade da indicação a ser tratada e a idade e peso do paciente, a biodisponibilidade do composto ativo particular, etc. A determinação de uma dosagem eficaz pertence ao âmbito dos profissionais.

Dosagens eficazes podem ser inicialmente estimadas a partir de ensaios *in vitro*. Por exemplo, uma dosagem inicial para utilização em animais pode ser formulada para se obter uma concentração no sangue ou soro em circulação de composto ativo que é igual ou maior do que um IC_{50} do composto particular, medido num ensaio *in vitro*, tal como o CHMC ou BMMC *in vitro* e outros ensaios *in vitro* descritos na secção Exemplos. O cálculo de dosagens para se obterem essas concentrações no sangue ou soro em circulação, tomando em consideração a biodisponibilidade do composto particular, pertence ao âmbito dos profissionais. Quanto a diretrizes, refere-se ao leitor Fingl & Woodburi, "General Principles," Em: "Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", Capítulo 1, páginas 1-46, última edição, Pagamonon Press, e as referências aí citadas.

Dosagens iniciais também podem ser estimadas a partir de dados *in vivo*, como modelos animais. Modelos animais úteis para testar a eficácia de compostos no tratamento ou prevenção das várias doenças descritas acima são bem conhecidos na área. Modelos animais adequados de hipersensibilidade ou reações alérgicas são descritos em Foster, 1995, *Allergy* 50(21 Supl):

6-9, discussão 34-38, e Tumas *et al.*, 2001, *J. Allergy Clin. Immunol* 107(6): 1025-1033. Modelos animais 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. Modelos animais 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. Modelos animais adequados de mastocitose sistémica 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. Modelos animais adequados de síndroma de hiper-IgE são descritos em Claman *et al.*, 1990, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56(1): 46-53. Modelos animais adequados de linfoma de células 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. Modelos animais adequados de perturbações atópicas, tais como dermatite atópica, eczema atópico 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 profissionais podem rotineiramente adaptar essas informações para determinar dosagens adequadas para administração humana. Modelos animais adequados adicionais são descritos na secção Exemplos.

Quantidades de dosagem situar-se-ão tipicamente na gama desde cerca de 0,0001 ou 0,001 ou 0,01 mg/kg/dia até cerca de 100 mg/kg/dia, mas podem ser maiores ou menores, dependendo, entre outros fatores, da atividade do composto, a sua biodisponibilidade, o modo de administração e vários fatores discutidos acima. A quantidade e intervalo de dosagens podem ser ajustados individualmente para proporcionar níveis no

plasma do(s) composto(s) que são suficientes para manter o efeito terapêutico ou profilático. Por exemplo, os compostos podem ser administrados uma vez por semana, várias vezes por semana (por exemplo, em dias alternados), uma vez por dia ou múltiplas vezes por dia, dependendo, entre outros, do modo de administração, a indicação específica a ser tratada e a avaliação do médico que prescreve a medicação. Nos casos de administração local ou absorção seletiva, como administração tópica local, a concentração local eficaz de composto(s) ativo(s) pode não estar relacionada com a concentração no plasma. Os profissionais conseguirão otimizar dosagens locais eficazes sem experimentação indevida.

Preferivelmente, o(s) composto(s) proporcionará(ão) benefício terapêutico ou profilático sem causar(em) toxicidade substancial. A toxicidade do(s) composto(s) pode ser determinada utilizando procedimentos farmacêuticos comuns. A razão de dose entre o efeito tóxico e terapêutico (ou profilático) é o índice terapêutico. É(são) preferido(s) composto(s) que exibe(m) elevado(s) índice(s) terapêutico(s).

Depois de descrita a invenção, oferecem-se os exemplos seguintes a título ilustrativo e não de limitação.

7. EXEMPLOS

7.1 Síntese de Materiais de Partida e Intermediários Úteis para Sintetizar Os Compostos 2,4-Pirimidinodiamina de Acordo com os Esquemas (I)-(V)

Uma variedade de materiais de partida e 2-pirimidinoaminas N4-monossubstituídas e 4-pirimidinodiaminas N2-monossubstituídas [produtos da Reação de monossubstituição Aromática Nucleofílica (SNAR)] úteis para sintetizar os compostos 2,4-

pirimidinodiamina da invenção de acordo com os Esquemas (I)-(V) foi preparada como descrito em baixo. Condições adequadas para sintetizar os produtos mono SNAR são exemplificadas com 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina **(R926087).**

7.1.1 2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina

Num balão reacional seco equipado com uma barra de agitação e um condensador de refluxo colocou-se 5-fluorouracilo (0,65 g, 5 mmol) seguido de oxicloreto de fósforo ($POCl_3$) (1,53 g, 10 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110 °C durante 8 horas sob uma atmosfera de azoto. A reação foi arrefecida para a temperatura ambiente, adicionou-se pentacloreto de fósforo (PCl_5) (3,12 g, 15 mmol) e o sistema foi aquecido para 110 °C durante um período de 12 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, a mistura foi derramada em água gelada, foi saturada com cloreto de sódio e deixada durante 1 hora a 0 °C, para completar a decomposição de $POCl_3$ e PCl_5. O sólido de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina foi recolhido por filtração rápida, foi seco utilizando papel mata-borrão e armazenado a baixa temperatura. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 155,42, 151,87, 147,43 e 147,13; ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 38149.

7.1.2 2,4-Dicloro-5-nitropirimidina (Aldrich D6, 930-0)

Uma suspensão de 5-nitrouracilo (10 g, 63 mmol) em $POCl_3$ (100 mL) refluiu durante 5 horas na presença de N,N-dimetilanilina (10 mL), foi arrefecida para a temperatura ambiente e derramada em gelo esmagado com agitação vigorosa. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

em sílica gel (hexano/acetato de etilo; 1/1; v/v) para dar origem à 2,4-dicloro-5-nitropirimidina desejada. LCMS: tempo de retenção: 23,26 minutos; pureza: 95%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,16 (1H, s).

7.1.3 2,4-Dicloro-5-cianopirimidina

De modo semelhante à preparação de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, a reação de 5-cianouracilo com $POCl_3$ e N,N-dimetilanilina deu origem a 2,4-dicloro-5-cianopirimidina. LCMS: tempo de retenção: 13,75 minutos; pureza: 95%.

7.1.4 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina

De modo semelhante à preparação de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, a reação de 5-cianouracilo com $POCl_3$ e N,N-dimetilanilina deu origem a 2,4-dicloro-5-cianopirimidina, ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9,07; LCMS: tempo de retenção: 16,98 minutos (método rápido); pureza: 70%.

7.1.5 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926087)

O balão reacional equipado com uma barra de agitação magnética e um septo de borracha (para evitar perdas de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e admissão de N_2 foi carregado com 3,4-etilenodioxianilina (34 g, 225 mmol), MeOH (100 mL), H_2O (300 mL) e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (25 g, 150 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, foi diluída com H_2O (1,5 litros), acidificada com 2 N HCl (200 mL) e sonicada. O sólido obtido foi filtrado, lavado com H_2O e seco, para dar origem a 33 g (78%) do produto desejado, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926087), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (1H, d, J= 3Hz), 7,25 (d, 1H,

J = 1,2 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 4,27 (m, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44570; LCMS: tempo de retenção: 26,70 minutos; pureza 100%; MS (m/e): 283 (MH^+).

7.1.6 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-nitro-4-pirimidinoamina (R940094)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-nitropirimidina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-nitro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 28,79 minutos; pureza: 90%; MS (m/e): 308 (M^+); ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 10,07 (1H, s), 9,15 (1H, s), 7,02-6,88 (3H, m), 4,29 (4H, s).

7.1.7 2-Cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-nitro-4-pirimidinoamina (R940097)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-nitropirimidina e 3-hidroxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-nitro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 24,21 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 267 (MH^+); ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 10,20 (1H, s), 9,19 (1H, s), 7,32 (1H, t, J= 2,2 Hz), 7,28 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J= 7,8 e 1,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J= 8,4 e 2,4 Hz), 5,20 (1H, s).

7.1.8 2-Cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina (R926111)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-hidroxianilina reagiram para preparar o produto 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-

pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,06 (d largo, 1H), 7,26 (d largo, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 44374; LCMS: tempo de retenção: 22,02; pureza: 100%, MS (m/e): 240 (M^+).

7.1.9 2-Cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina (R926073)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4-dimetoxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 6,89 (s largo, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 9 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44593; LCMS: tempo de retenção: 24,95 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 285 (MH^+).

7.1.10 2-Cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina (R926066)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-etoxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J= 3Hz), 7,49 (dd largo, 2H, J= 8,7 Hz), 6,92 (dd largo, 2H, J= 9,6 Hz), 4,03 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,42 (t, 3H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44627; LCMS: tempo de retenção: 29,50 minutos; pureza: 99%. MS (m/e): 268 (MH^+).

7.1.11 2-Cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926207)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-cloroanilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,1 (s largo, 1H), 8,60 (dd largo, 2H), 8,36 (dd largo, 2H), 6,90 (s largo, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44407; LCMS: tempo de retenção: 31,63 minutos; pureza: 85%; MS (m/e): 258 (MH^+).

7.1.12 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxicarbonil-metileno-oxifenil)-4-pirimidinoamina (R926393)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-6-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-hidroxi-4-metoxicarbonilmetileno-oxianilina reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-4-pirimidino-amina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,03 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,35 (dd, 1H, J= 2,4 Hz), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

7.1.13 N4-(4-tert-Butoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926573)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-aminofenoxiacetato de tert-butilo reagiram para preparar o produto N4-(4-tert-butoxicarbonil-metileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,51 (d, ^{1}H, J= 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,52 (s, 2H)), 1,49 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 29,50 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 354 (MH^+).

7.1.14 2-Cloro-5-fluoro-N4-(indol-5-il)-4-pirimidinoamina (R926581)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-aminoindolo reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(indol-5-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD): δ 9,45 (s largo, 1H), 8,00 (s largo, 1H), 7,82 (d largo, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,10 (m, 3H), 6,40 (s largo, 1H); LCMS: tempo de retenção: 23,85 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 263 (MH^+).

7.1.15 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-metoximetil-cumarin-7-il)-4-pirimidinoamina (R926618)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-metoximetil-7-aminocumarina reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metoximetil-cumarin-7-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,42 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 26,38 minutos; pureza: 87%; MS (m/e): 336 (MH^+).

7.1.16 2-Cloro-N4-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926619)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2,5-dimetil-4-hidroxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 23,31 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 268 (MH^+).

7.1.17 2-Cloro-N4-(5-cloropirid-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926061)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-cloro-2-aminopiridina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(5-cloropirid-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,40 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 8,28 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,17 (d, 1H, J= 2,1 e 9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 28,58 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 259 (MH^+).

7.1.18 2-Cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpirid-2-il))-4-pirimidinoamina (R926062)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-metil-2-aminopiridina reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpirid-2-il)-5-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, J=1,8 e 9,3 Hz), 2,43 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 21,29 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 239 (MH^+).

7.1.19 N4-[6-(1,4-Benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina.

De modo semelhante a 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram (em metanol ou metanol: água) para dar origem a N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H);

LCMS: tempo de retenção: 20,8 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 295 (MH^+).

7.1.20 N2-Cloro-N4-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidinodiamina

De modo semelhante a 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-amino-2,3-di-hidrobenzofurano reagiram para dar origem a N2-cloro-N4-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 20,35 minutos; pureza: 90 %; MS (m/e): 266 (MH^+):

7.1.21 2-Cloro-N4-(2-carboxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940050)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-carboxi-4-cloroanilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(2-carboxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 20,83 minutos; pureza: 98%; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,64 (1H, d, J= 4,8 Hz), 8,24 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J= 8,7 e 2,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J= 8,7 e J= 0,9 Hz).

7.1.22 Éster de metilo de N-(2-Cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-L-tirosina (R940108)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e éster de metilo de L-tirosina reagiram para preparar Éster de metilo de N-(2-cloro-5-fluoro-4-

pirimidinil)-L-tirosina. LCMS: tempo de retenção: 23,32 minutos; pureza: 83%; MS (m/e): 325 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (1H, d, J= 2,7 Hz), 6,95 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,75 (2H, d, J= 8,7 Hz), 5,95 (1H, s), 5,72 (1H, d, J= 7,5 Hz), 5,05 (1H, dt, J= 7,5 e 5,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,16 (2H, m).

7.1.23 2-Cloro-N4-[3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940141)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)anilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-[3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 18,23 minutos; pureza: 84%; MS (m/e): 386 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,19 (1H, t, J=1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J= 3,1 Hz), 7,98 (1H, dd, J= 8,1 e J= 2,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J=7,8 e 1,8 Hz), 7,57 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,11 (1H, s), 2,79 (3H, s), 2,69 (3H, s).

7.1.24 N4-[4-(N-Benzilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R945154)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 4-(N-benzil-piperazino)anilina e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina deram origem a N4-[4-(N-benzilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,81 (m, 4 H), 3,37 (m, 6 H), 6,85 (largo, 1H), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 2 H), 7,40 (m, 5 H), 7,50 (d, J= 9,3 Hz, 2 H), 8,02 (d, J= 2,7 Hz, 1H); LCMS: tempo de retenção: 20,56 minutos, pureza: 97,75%; MS (m/e): 398,00 (MH^+).

7.1.25 2-Cloro-N4-(4-cianometileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R945069)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(4-cianometileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-amino-carbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina (178 mg, 0,6 mmol), anidrido trifluoroacético (0,17 mL, 1,2 mmol) e piridina (0,15 mL, 1,84 mmol) deram origem a 2-cloro-N4-(4-cianometileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (110 mg, 66%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 5,22 (s, 2 H), 7,24 (d, J= 9,3 Hz, 2 H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2 H), 8,94 (d, J= 1,8 Hz, 1 H); ^{9}F NMR (acetona-d_6): -137,60; LCMS: tempo de retenção: 26,19 minutos; pureza: 89,93%; MS (m/e): 279,06 (MH^+).

7.1.26 N4-(4-Acetoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina (R940210)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-acetoxianilina reagiram para preparar N4-(4-acetoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina. LCMS: tempo de retenção: 25,97 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 281 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,07 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,64 (2H, d, J= 9 Hz), 7,12 (2H, d, J= 9 Hz), 7,00 (1H, s), 2,31 (3H, s).

7.1.27 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina (R940211)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-hidroxianilina reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina. LCMS: tempo de retenção: 20,10 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 240

(MH^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,46 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,86 (2H, d, J= 9 Hz), 6,85 (1H, s), 4,94 (1H, s).

7.1.28 2-Cloro-N4-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940213)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etienedioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2,3-dimetil-4-hidroxianilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 23,29 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 268 (MH^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,00 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J= 8,7 Hz), 6,68 (1H, d, J= 8,7 Hz), 6,61 (1H, s), 4,87 (1H, s), 2,21 (3H, s), 2,16 (3H, s).

7.1.29 2-Cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940230)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-hidroxi-5-metilanilina reagiram para preparar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 26,26 minutos; pureza: 90%; ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, 3,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,41 (1H, s), 2,30 (3H, s).

7.1.30 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolino)propil] oxifenil]-4-pirimidinoamina (R940247)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-[3-(N-morfolino)propil]oxianilina reagiram para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-

morfolino)propil]oxifenil]-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 17,15 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 367 (ME^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,49 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,92 (2H, d, J= 9 Hz), 6,85 (1H, s), 4,03 (2H, t, J= 6,3 Hz), 3,73 (4H, t, J= 4,6 Hz), 2,53 (2H, t, J= 6,7 Hz), 2,47 (4H, m), 1,98 (2H, m).

7.1.31 N4-[2-[4-(N-Benzilpiperazino)etil]]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940259)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-[4-(N-benzilpiperazino)etilamina reagiram para preparar N4-[2-[4-(N-benzilpiperazino)etil]]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 21,11 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 349 (M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (1H, d, J= 2,6 Hz), 7,31-7,17 (4H, m), 7,14 (1H, d, J= 1,7 Hz), 7,10 (1H, s), 3,76 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,34 (2H, m), 1,76 (4H, m).

7.1.32 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940268)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-*tert*-butilanilina reagiram para preparar N4-(3-*tert*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina.
LCMS: tempo de retenção: 33,96 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 279 (M^+); ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (1H, d, J= 3 Hz), 7,62 (1H, t, J=1,3 Hz), 7,50 (1H, m), 7,34 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,22 (1H, m), 6,96 (1H, sl), 1,34 (9H, s).

7.1.33 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina (R925756)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e álcool 3-aminobenzílico reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,45 (s largo, 1H), 7,96 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J= 8,2), 4,52 (s, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -44394 (s, 1F); LCMS: tempo de retenção: 20,29 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 254 (MH^+).

7.1.34 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina (R925759)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e álcool 4-aminobenzílico reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,08 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,40 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 6,99 (s largo, 1H), 4,70 (s, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -44570 (s, 1F); LCMS: tempo de retenção: 19,57 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 254 (MH^+).

7.1.35 2-Cloro-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940279

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-3,3-di-hidroisobenzofuran-1-ona reagiram para dar origem a 2-cloro-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-4-pirimidino-amina.

LCMS: tempo de retenção: 21,15 minutos; pureza: 94,7%; MS (m/e): 280 (MH^+).

7.1.36 2-Cloro-5-fluoro-N4-((2R)-hidroxi-(1S)-metil-2-feniletil)-4-pirimidinoamina (R925762)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e (1R,2S)-(-)-norefedrina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(2R-hidroxi-1S-metil-2-feniletil)-4-pirimidinoamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,38 (m, 5H), 5,56 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 5,00 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 4,54 (m, 1H), 2,87 (s largo, 1H), 1,10 (d, 1H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44408.

7.1.37 Éster de Etilo de N-(2-Cloro-6-etoxicarbonil-5-nitro-4-pirimidinil)glicina (R925850)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-6-etoxicarbonil-5-nitropirimidina e sal cloridrato de éster de etilo de glicina reagiram para dar origem a Éster de Etilo de N-(2-cloro-6-etoxicarbonil-5-nitro-4-pirimidinil) glicina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,87 (s largo, 1H), 4,48 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,39 (d, 2H, J= 5,1 Hz), 1,40 (t, 3H, J= 6,9 Hz), 1,33 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 28,27 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 332 (M^+).

7.1.38 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-pirimidinoamina (R925763)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-amino-1-feniletanol reagiram para dar

origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,41-7,32 (m, 5H), 5,71 (s largo, 1H), 4,97 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,57 (s, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 45149; LCMS: tempo de retenção: 22,27 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 263 (M^+).

7.1.39 2-Cloro-5-fluoro-N4-(furfuril)-4-pirimidinoamina (R925764)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e furfurilamina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(furfuril)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,91 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J=1,2 Hz), 6,35 (m, 2H), 5,50 (s largo, 1H), 4,69 (d, 2H, J= 5,1 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 45163; LCMS: tempo de retenção: 24,52 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 228 (M^+).

7.1.40 R935010: (±)-2-Cloro-5-fluoro-N4-[1-(4-hidroxifenil) etil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 1-(4-hidroxifenil)etilamina para dar origem a (±)-2-cloro-5-fluoro-N4-[1-(4-hidroxi-fenil)etil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,50-7,47 (dd, 2H, J=1,7 e 8,7 Hz), 7,26-7,23 (dd, J= 8,7 e 1,7 Hz), 5,35-5,28 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J= 7,0 Hz).

7.1.41 R935011: (±)-N4-[1-(4-Bromofenil)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 1-(4-bromofenil)etilamina para dar origem a (±)-N4-[1-(4-bromofenil)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,49 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,25 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,45-5,26 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J=7,0 Hz).

7.1.42 R935007: 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1*S*)-fenil]etil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 1-(*1S*)-feniletilamina reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1*S*)-fenil]etil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,86 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,37 (d, 4H, J = 4,7 Hz), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz); LCMS: tempo de retenção: 29,5 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 252 (MH^+).

7.1.43 R935008: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1*R*)-fenil]letil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 1-(1R)-feniletilamina reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(*1R*)-fenil]etil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,37 (d, 4H, J = 4,1 Hz), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

7.1.44 R935012: 2-Cloro-N4-[[di(3,5-di(trifluorometil) fenil)]metil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com di[3,5-di(trifluorometil) fenil]metilamina para dar origem a 2-cloro-N4-[[di(3,5-di(trifluorometil)fenil)]metil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 4H), 6,75 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 5,80 (d, 1H, J= 7,0 Hz).

7.1.45 R935014: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1*R*)-4-metoxifenil] etil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil) etilamina para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1*R*)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,30 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,39-5,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J= 6,4, Hz).

7.1.46 R935015: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[1-(1*S*)-4-metoxifenil] etil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com (*S*)-(-)-1-(4-metoxifenil) etilamina para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1*S*)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,31 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,38-5,29 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J= 7,7 Hz).

7.1.47 R935013: 2-Cloro-N-(fluoren-9-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, cloridrato de 9-aminofluoreno e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com diisopropiletilamina adicionada reagiram para produzir 2-cloro-N-(fluoren-9-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,97 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,44 (t, 2H, J= 7,6 Hz), 7,32 (ap t, 2H, J= 7,6 Hz), 6,50 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,45 (d, 1H, J= 8,4 Hz).

7.1.48 R935210: 2-Cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil) metilindazolino-6-il]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, experiência, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 4-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)anilina para produzir 2-cloro-5-fluoro-N-[4-(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

7.1.49 R935200: 2-Cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-amino-1-metil-indazolina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,01 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 1,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J= 1,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 4,02 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 21,72 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 278 (MH^+).

7.1.50 R935017: N-(5-Bromo-2-cloropirimidinil)-4-fluorofeniletilamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 4-fluoro-α-metilbenzilamina e 5-bromo-2,4-dicloropirimidina reagiram para produzir N-(5-bromo-2-cloropirimidinil)-4-fluorofenil-etilamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (s, 1H), 7,35-7,25 (dd, 2H, J= 3,5 e 8,7 Hz), 7,05 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 5,63 (d, 1H, J= 6,4 Hz), 5,36 (dq, 1H, 1H, J= 6,4 e 7,0 Hz), 1,60 (d, 3H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 30,73 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 331 (MH^+).

7.1.51 R935009: (±)-N-(2-Cloro-5-fluoropirimidinil)-1-(4-fluorofenil)etilamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 4-fluoro-a-metilbenzilamina e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiram para produzir (±)-N-(2-cloro-5-tioropirimidinil)-1-(4-fluorofenil)etilamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,37-7,33 (dd, 2H, J= 5,4 e 8,4 Hz), 7,04 (t, 2H, J= 8,4 Hz), 5,35-5,31 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, J= 6,4 Hz); LCMS: tempo de retenção: 32,90 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 270 (MH^+).

7.1.52 R935022: 5-Bromo-2-cloro-N4-[4-(N-metil-2-metoxi-carbonil)pirrolil)-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 5-bromo-2,4-dicloropirimidina e cloridrato de N-metil-2-carbometoxi-4-aminopirrolo com diisopropiletilamina adicionada reagiram para produzir o produto desejado 5-bromo-2-cloro-N-(N-metil-2-carbometoxipirrol-4-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ

8,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,13 (s largo, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 26,96 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 346 (MH^+).

7.1.53 R935234: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-(4-aminofenoximetil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,58 (s, 2H); LCMS: tempo de retenção: 32,09 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 398 (MH^+).

7.1.54 R935235: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-(4-aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazolo reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,05 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 25,05 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 336 (MH^+).

7.1.55 R935236: 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-[1-etoxicarbonil-1-metil)etil] anilina reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,60, (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,30 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 4,04 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 31,07 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 338 (MH^+).

7.1.56 2,4-Dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina

Um balão reacional seco equipado com uma barra de agitação e um condensador de refluxo foi carregado com 5-etoxicarboniluracilo (1,84 g, 10 mmol), $POCl_3$ (10 mL) e N,N-dimetilanilina (1 mL) e foi aquecido a 90°C durante 2 horas. O excesso de $POCl_3$ foi removido sob uma pressão reduzida e foi rapidamente arrefecido com água gelada (100 g). A solução aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 100 mL) e lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e água (100 mL, cada). Após secagem em sulfato de sódio, o éter etílico foi removido e o resíduo foi seco sob alto vácuo, dando origem a 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,00 (s, 1H), 4,45 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,42 (t, 3H, J= 6,9 Hz).

7.1.57 Éster de Etilo de N-(2-Cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926518) e Éster de Etilo de N-(4-Cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926519)

Uma mistura de Cloridrato de Éster de Etilo de L-fenil-alanina (0,137 g, 0,6 mmol), 2,4-dicloro-5-etoxicarbonil-pirimidina (0,112 g, 0,5 mmol), trietilamina (0,7 mL, 0,6 mmol) em THF (4 mL), num tubo selado, foi aquecida a 100 °C durante 3 horas. A reação foi diluída com H_2O (20 ML), foi extraída com CH_2Cl_2 (3

x 50 mL), lavada com 2 N HCl (10 mL), água (10 mL) e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa utilizando 15% EtOAc em hexanos, para dar origem a principalmente dois produtos, Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926518), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,72 (d, 1H, J= 6,92 Hz), 8,66 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 5,05 (dq, 1H, J=1,2 e 5,7 Hz), 4,34 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 4,20 (q, 2H, J= 5,1 Hz), 3,24 (dd, 1H, J= 5,4 Hz), 3,16 (dd, 1H, J= 7,5 Hz), 1,35 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 37,15 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 378 (MH^+), e Éster de Etilo de N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926519), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,00 (t largo, 1H), 4,99 (dq largo, 1H), 4,36 (q, 2H, J= 7,8 Hz), 4,19 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,20 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 1,38 (t, 3H, J= 4,5 Hz), 1,24 (t, 3H, J= 6 Hz); LCMS: tempo de retenção: 34,80 minutos; pureza: 88%; MS (m/e): 378 (M^+).

7.1.58 Éster de Etilo de N-(2-Cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-valina (R926520) e Éster de Etilo de N-(4-Cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-valina (R926521)

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina e Éster de Etilo de L-valina reagiram para preparar Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-valina (R926520), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,80 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 8,68 (s, 1H), 4,77 (dd, 1H, J= 4,8 Hz), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,24 (q, 2H, J= 6,6 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Hz), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,03 (d, 3H, J= 3 Hz), 1,00 (d, 3H, J= 2,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 36,54 minutos; pureza: 89%; MS (m/e): 330 (MH^+), e Éster de Etilo de N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-

pirimidinil)-L-valina (R926521), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,82 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,69 (dd, 1H, J= 4,8 e 4,5 Hz), 4,33 (q, 2H, J= 7,5 Hz), 4,23 (q, 2H, J= 7,5 Hz), 2,28 (septeto, 1H), 1,34 (t, 3H, J= 6,9 Hz), 1,28 (t, 3H, J= 7 Hz), 1,00 (d, 6H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 33,53 minutos; pureza: 91%; MS (m/e): 330 (M^+).

7.1.59. Éster de Etilo de N-(2-Cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-leucina (R926522)

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina e Éster de Etilo de L-leucina reagiram para preparar Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-leucina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, 7,8 Hz), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 3,75 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Hz), 0,97 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 0,95 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 36,09 minutos; pureza: 92%; MS (m/e): 330 (MH^+).

7.1.60 Éster de Etilo de N-(2-Cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-alanina (R926523) e Éster de Etilo de N-(4-Cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-alanina (R926524)

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina e Éster de Etilo de L-valina reagiram para preparar Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-alanina (R926523), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,80 (d largo, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,79 (q, 1H, J= 7,2 Hz), 4,35 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,24 (m, 2H), 1,53 (d, 3H, J= 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J= 7,2 Hz), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 31,89 minutos; pureza: 94%; MS (m/e):

303 (MH^+), e Éster de Etilo de N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-alanina (**R926524**), ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,80 (s, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 4,65 (q largo, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,55, t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,25 (t, 3H); LCMS: tempo de retenção: 28,78 minutos; pureza: 84%; MS (m/e): 302 (M^+).

7.1.61 2-Cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

A uma solução de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) e 4-n-butoxianilina (0,49 g, 3 mmol) em acetona/H_2O (1:9 mL) à temperatura ambiente adicionou-se HCl concentrado (0,1 mL). A mistura foi aquecida no refluxo durante 1 hora, foi arrefecida para a temperatura ambiente, e tornada básica com 2 N NaOH (2 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados, e concentrados em vácuo. O sólido preto em bruto foi purificado por cromatografia (4:1 hexanos/EtOAc), dando origem a 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (0,71 g, 80%) na forma de um óleo castanho. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,83 (s largo, 1H), 3,99-3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

7.1.62 2-Cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-piridino-amina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 4-n-hexiloxianilina deu origem a 2-cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-piridinoamina. O produto em bruto foi purificado por cromatografia (4:1

$CHCl_3$/EtOAc), dando origem a (14) (0,74 g, 76%) na forma de um óleo vermelho-castanho que solidificou por repouso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,84 (s largo, 1H), 3,96 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,93-0,89 (m, 3H).

7.1.63 N4-(3-Benziloxifenil)-2-cloro-4-pirimidinoamina

Uma mistura de 2,6-dicloropirimidina (2,00 g, 13,4 mmol), 3-benziloxoanilina (2,07 g, 13,4 mmol) e trietilamina (2,72 g, 26,8 mmol) em 1-butanol (20 mL) foi agitada a 50 °C durante 17 horas. A mistura reacional foi concentrada para remover a maior parte do 1-butanol, o produto em bruto foi pré-adsorvido em sílica gel utilizando clorofórmio e foi purificado por cromatografia "flash" (95:5 clorofórmio/ metanol), dando origem a N4-(3-benziloxifenil)-2-cloro-4-pirimidinoamina (1,70 g, 40%) na forma de um óleo incolor. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (s, 1H), 8,16 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 7,12 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,11 (s, 2H); ESI MS m/z 312 $[C_{17}H_{14}ClN_3O + H]^+$.

7.1.64 N4-[4-(tert-Butoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-3-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinoamina (R926578)

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 5-carboxietoxi-2,4-dicloropirimidina e 4-aminofenoxiacetato de tert-butilo reagiram para preparar N4-[4-(tert-butoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-2-cloro-5-etoxicarbonil-2-cloro-4-pirimidinoamina. LCMS: MS (m/e): 407 (MH^+).

7.1.65 N4-(4-Etoxifenil)-5-etoxicarbonil-2-trifluorometil-4-pirimidinoamina (R926059)

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 4-cloro-5-etoxicarbonil-2-trifluorometilpirimidina e 4-etoxianilina reagiram para preparar N4-(4-etoxifenil)-5-etoxicarbonil-2-trifluorometil-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H, J= 2,1 e 7,2 Hz), 6,91 (dd, 2H, J=1,8 e 6,6 Hz), 4,44 (q, 2H, J= 7,5 Hz), 4,06 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,44 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 38,49 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 356 (MH^+).

7.1.66 N2-(4-Etoxifenil)-5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-2-pirimidinoamina (R926060).

De modo semelhante à preparação de Éster de Etilo de N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, 2-cloro-5-metoxicarbonil-4-trifluorometilpirimidina e 4-etoxianilina reagiram para preparar N2-(2-etoxifenil)-5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-2-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,98 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H, J= 2,1 e 6,9 Hz), 4,05 (q, 2H, 6,9 Hz), 1,42 (t, 3H, J= 6,8 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -19105; LCMS: tempo de retenção: 33,87 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 342 (MH^+).

7.1.67 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina (R926853)

Uma mistura reacional contendo 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,2 equivalentes) e 3-(tetrazol-5-il)anilina (1 equivalente) em metanol:água (1:1; v/v) foi aquecida a 60 °C durante 24 horas. Por diluição com água e acidificação, o sólido formado foi filtrado, lavado com água, seco e analisado para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina (R926853). Alternativamente, esta reação pode

ser realizada por tratamento de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1 equivalente) com 3-(tetrazol-5-il)anilina (3 equivalentes) em metanol:água (1:1; v/v) a 60°C durante 2-3 horas, ou à temperatura ambiente durante 24 horas, para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidino-amina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J= 0,9 e 9 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,61 (t, 1H, J= 7,8 Hz); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 292 (MH^+).

7.1.68 2-Cloro-N4-(2,5-dimetoxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926858)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 2,5-dimetoxi-4-cloro-anilina deu origem a 2-cloro-N4-(2,5-dimetoxi-4-cloro-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 316 (M-2H) e 320 (M+2H).

7.1.69 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluoro-metilfenil)-4-pirimidinoamina (R926861)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-metoxicarbonil-5-trifluorometilanilina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): -18332, - 18374; e - 44259; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 350 (MH^+).

7.1.70 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil)-4-pirimidinoamina (R926869)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)anilina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 8,11 (m, 2H), 7,98 (d largo, 1H, J= 6,9 Hz), 7,88 (d largo, 1H, J= 8,4 Hz), 7,65 (m, 4H); LCMS: pureza: 76%; MS (m/e): 76%.

7.1.71 2-Cloro-N4-13-(2-etoxicarbonilmetileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926873)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-(2-etoxicarbonil-metileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)anilina deu origem a 2-cloro-N4-[3-(2-etoxicarbonilmetileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,42 (t, 1H, J=1,8 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,99 (dt, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 7,82 (dt, 1H, J=1,2 e 8,1 Hz), 7,58 (t, 1H, J= 9 Hz), 4,24 (q, 2H, J= 3,9 Hz), 4,17 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 379 (MH^+).

7.1.72 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina (R926875)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 4-trifluorometoxianilina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,11 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,68 (dd, 2H, J= 2,4 e 7,6 Hz), 7,26 (dd, 2H, J= 3 e 8,7 Hz),

7,0 (s largo, 1H); ^{19}F NMR (CD_3OD): δ -16517 e -44523; LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 308 (MH^+).

7.1.73. 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina (R926876)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 4-trifluorometilanilina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,15 (d, 2,1 Hz), 7,80 (d, 2H, J= 7,1 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,10 (s largo, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -17682 e -44362; LCMS: pureza: 91% e MS (m/z): 292 (MH^+).

7.1.74 2-Cloro-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926877)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 4-cloro-3-trifluoro-metilanilina deu origem a 2-cloro-N4-(4-cloro-3-trifluoro-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,91 (dd, 1H, J= 2,7 Hz e 8,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,06 (s largo, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -17892 e -44402; LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 326 (M^+).

7.1.75 2-Cloro-5-fluoro-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-4-pirimidinoamina (R926878)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-amino-6-metoxipiridina deu

origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,39 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,95 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 8,30 (d, 1H, J= 9 Hz), 3,91 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 44737; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 255 (M^+).

7.1.76 2-Cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926882)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3,4-difluoroanilina deu origem a 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,10 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (s largo, 1H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 260 (M^+).

7.1.77 2-Cloro-N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926884)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3,4-dicloroanilina deu origem a 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina.
LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 294 (M+ 2H).

7.1.78 2-Cloro-5-fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)4-pirimidinoamina (R926888)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 2-amino-6-metilpiridina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,55 (s largo, 1H), 7,69 (t, 1H, J= 7,4

Hz), 9,35 (d, 1H, J= 7,5 Hz); 19F NMR (CDCl3):- 44073; LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 239 (M^+).

7.1.79 2-Cloro-N4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926889)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-amino-2,6-dimetoxi-piridina deu origem a 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,57 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,40 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 44640; LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 285 (M^+).

7.1.80 2-Cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R920400)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-amino-6-cloropiridina deu origem a 2-cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,53 (d, 1H, J= 3 Hz), 8,25 (dd, 1H, J= 3 e 9 Hz), 8,15 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,00 (s largo, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 259 (M^+).

7.1.81 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina (R920401)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 2-amino-4-metilpiridina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metilpiridin-2-il)-4-

pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 8,13 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 239 (MH^+).

7.1.82. 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina (R920402)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-trifluorometoxianilina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,68 (s largo, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=1,2 e 8,4 Hz), 7,41 9t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,04 (dt largo, 2H), ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -16430 e - 44463; LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 308 (MH^+).

7.1.83 2-Cloro-N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R920403)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3,4-difluorometilenodioxi-anilina deu origem a 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,09 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,70 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,10 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,06 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,97 (s largo, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): 14175 e - 44562; LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 304 (MH^+).

7.1.84 2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidino-amina (R920409)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-

dicloro-5-fluoropirimidina com 6-aminoquinolina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)4-pirimidino-amina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (dd, 1H, J= 2,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, J= 2,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,68 (dd, 1H, J=2,4 e 8,7 Hz), 7,28 (t, 1H, J=10,5 Hz), 6,42 (d, 1H, J= 9,3 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): 44344; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 292 (M^+).

7.1.85 2-Cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-cloro-4-trifluoro-metoxianilina deu origem a 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,61 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,7 Hz), 7,35 (dd, 1H, J=1,2 e 8,7 Hz), 6,98 (s largo, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 342 (M+2H).

7.1.86 2-Cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 4-cloro-3-metoxianilina deu origem a 2-cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopirimidina. LCMS: pureza: 88%; MS (m/e): 288 (MH^+).

7.1.87 2-Cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi) piridin-5-il]-4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 5-amino-2-(2-hidroxi-

etiloxi)piridina deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,28 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,00 (s largo, 1H), 6,87 (d largo, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,97 (m, 2H).

7.1.88 2-Cloro-N4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926910)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina reagiram para dar origem a 2-cloro-N4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,08 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 2,99 (t, 2H, J= 5,7 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -42555, -44573; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 410 (MH^+).

7.1.89 2-Cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinoamina (R926911)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroiso-quinolin-7-il]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1H), 7,50-7,26 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 2,80 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 1,48 (s, 9H); LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 379 (M^+).

7.1.90 2-Cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)-4-pirimidinoamina (R926912)

Uma solução de 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinoamina em 40% ácido trifluoroacético/diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A remoção do solvente deixou um resíduo oleoso que foi suspenso em água, tornado básico com $NaHCO_3$, e extraído com acetato de etilo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidroiso-quinolin-7-il)-4-pirimidinoamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,37 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J= 8,4 Hz), -6,92 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 2,79 (t, 2H, J= 6,0 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -44648; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 279 (MH^+).

7.1.91 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina (R926920)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-metil-3-trifluorometilanilina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,10 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 6,96 (s largo, 1H), 2,48 (d, 3H, J=1,2 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -17641, -44541; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 306 (MH^+).

7.1.92 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-pirimidinoamina (R926921)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-fluoro-3-metilanilina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, J= 2,7 e 6,3 Hz), 7,03 (t, 1H, J= 9,0 Hz), 6,84 (s largo, 1H), 2,30 (d, 1H, J=1,8 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -34285, -44676; LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 257 (MH^+).

7.1.93 N4-[3-[(N-t-butoxicarbonil)aminometil]-4-metil-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R926924)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-[(N-t-butoxicarbonil)aminometil]-4-metilanilina reagiram para dar origem a N4-[3-[(N-t-butoxicarbonil)aminometil]-4-metilfenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,80 (s largo, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 311 (M - (t-butilo) $^+$).

7.1.94 2-Cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 1-(3-aminobenzil)piperidino-4-carboxilato de etilo reagiram para dar origem a 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 394 (MH^+).

7.1.95 2-Cloro-N4-[3-[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino] carbonil]anilina reagiram para dar origem a 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 96%; MS(m/e): 407(M^+).

7.1.96 2-Cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxi-naftalen-7-il)-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxonaftalen-7-il)-4-pirimidinoamina foi reduzida com Dibal-H para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,59 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,93 (s largo, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,08-1,74 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -44661; LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 294 (MH^+).

7.1.97 2-Cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-1-tetralona reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 8,15 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 2,91 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 2,59 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 2,07-1,98 (m, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 294 (MH^+).

7.1.98 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(trifluorometiltio)fenil]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(trifluorometiltio)anilina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(trifluorometiltio)fenil]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,13 (s largo, 1H), 7,92 (s largo, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,04 (s largo, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 325 (MH^+).

7.1.99 2-Cloro-5-fluoro-N4-[(3-di-hidroxiboril)fenil)]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e ácido 3-aminobenzenoborónico reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-1(3-di-hidroxi-boril)fenil)]-4-pirimidinoamina.

7.1.100 2-Cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-aminoindolo reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 263 (MH^+).

7.1.101 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-hidroxi-4-metilanilina reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidinoamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 255 (MH^+).

7.1.102 2-Cloro-5-fluoro-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indolo reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinoamina, que foi utilizada sem purificação adicional. LCMS: pureza: 65%; MS (m/e): 322 (MH^+).

7.1.103. N4-[3-(4-(2-Cloro-5-fluoropirimidino)-N-amino-metileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940298)

O balão reacional equipado com uma barra de agitação magnética e um septo de borracha (para evitar perdas de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e admissão de N_2 foi carregado com 3-aminobenzilamina (0,22 g, 1,79 mmol), MeOH (1 mL), H_2O (3 mL) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,3 g, 1,79 mmol). A mistura reacional foi agitada a 80°C durante 30 minutos, foi arrefecida para a temperatura ambiente, diluída com H_2O (30 mL). Por saturação com cloreto de sódio, foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL), foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido. O resíduo resultante foi filtrado numa almofada de sílica gel (200-400 de malha) utilizando 1 até 3% MeOH em CH_2Cl_2, para dar origem a N4-[3-(4-(2-cloro-5-fluoropirimidino)-N-metilaminometileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina R940298. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,09 (1H, s), 8,88 (1H, t, J= 5,85 Hz), 8,40 (1H, d, J= 3,6

Hz), 8,23 (1H, d, *J*= 3,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,44 (1H, t, *J*= 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, *J*= 8,1 Hz), 4,69 (2H, d, *J*= 5,7 Hz; pureza 92 %.

7.1.104 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxi-fenil)-4-pirimidinoamina (R940302)

O balão reacional equipado com uma barra de agitação magnética e um septo de borracha (para evitar perdas de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e admissão de N_2 foi carregado com 3-metiloxicarbonil-4-metoxianilina (0,88 g, 4,86 mmol), MeOH (3 mL), H_2O (7 mL) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,81 g, 4,86 mmol). A mistura reacional foi agitada a 60°C durante 30 minutos, foi diluída com H_2O (50 mL), acidificada com 2 N HCl (6 mL) e sonicada. O sólido obtido foi filtrado, lavado com H_2O e seco para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxi-fenil)-4-pirimidinoamina **R940302.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,04 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 7,98-7,93 (1H, m), 7,30 (1H, d, *J*= 9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, m); pureza 96%; MS (m/e): 312 (MH+).

7.1.105 2-Cloro-5-fluoro-N4-(4-ftalimido)-4-pirimidino-amina (R940303)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-aminoftalimida reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-ftalimido)-4-pirimidino-amina R940303. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,38 (1H, s),10,60 (1H, s), 8,57 (1H, d, *J*= 3,3 Hz), 8,39 (1H, d, *J*= 1,8 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*= 8,4, Hz, *J*= 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, *J*= 8,1 Hz); pureza 90%; MS (m/e): 293 (M+).

7.1.106 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxi-fenil)-4-pirimidinoamina (R940305)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-metilaminocarbonil-4-metoxi-anilina reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina **R940305.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,91 (1H, s), 8,31 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,11 (1H, *d*, *J*= 2,7 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*= 9 Hz, *J*=2,7 Hz), 7,59 (1H, m), 6,87 (1H; d, *J*= 9 Hz), 3,90 (3H, s), 2,96 (3H, d, *J*= 4,5 Hz); pureza 93%.

7.1.107 N2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-4-pirimidinoamina (R940313)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(N-morfolinometileno)-4-metoxianilina reagiram para produzir 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-4-pirimidinoamina **R940313.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,00 (1H, s), 8,35 (1H, d, *J*= 3,3 Hz), 7,72 (1H, d, *J*= 3 Hz), 7,58 (1H, d, *J*= 9,3 Hz), 7,12 (1H, *d*, *J*= 8,4 Hz), 3,89 (3H, s), 3,8-3,5 (6H, m), 2,58 (4H, m); pureza 96%; MS (m/e): 352 (M).

7.1.108 N4-[3-(N-*tert*-Butoxicarbonil-N-metilaminometileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940315)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e *3-(*N-tert-butoxicarbonil-N-metilaminometileno)-anilina reagiram para produzir N4-[3-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilaminometileno)-fenil]-2-cloro-5-

fluoro-4-pirimidinoamina R940315. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 0,13 (1H, s), 8,42 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,69 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,45 (1H, t, *J*= 7,6 Hz), 7,09 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 4,48 (2H, s), 2,90 (3H, s), 1,49 (9H, m); pureza 92%; MS (m/e): 367 (MH+).

7.1.109 N4-(3-(N-*tert*-Butoxicarbonil-N-*iso*-propilamino-metileno)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940320)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-iso-propilaminometileno)-4-metoxi-anilina reagiram para produzir N4-(3-(N-tert-butoxicarbonil-N-iso-propilamino-metileno)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940320. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,52 (2H, m), 7,08 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 4,33 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,50-1,30 (9H, m), 1,18 (6H, d, *J*= 6,9 Hz); pureza 95%.

7.1.110 2-Cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940322)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940322. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,89 (1H, s), 10,04 (1H, s), 8,38 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,35 (2H, m), 7,04 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 1,50 (6H, s); pureza 91,4%; MS (m/e): 322 (M).

7.1.111 2-Cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-(piridil-1-óxido)benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940328)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 1-Óxido de 2-(6-amino-3-di-hidro-2,2-dimetil-benzo[1,4]oxazin-4-il)piridina reagiram para produzir 2-cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-(piridil-1-óxido)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940328. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9,82 (1H, s), 8,39 (1H, dd, *J*= 6,3 Hz, *J*= 1,2 Hz), 8,30 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,47 (1H, td, *J*= 7,5 Hz, *J*= 1,8 Hz), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, dd, *J*= 8,7 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 6,91 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 3,64 (2H, s), 1,41 (6H, s); pureza 95,8%; MS (m/e): 402 (MH+).

7.1.112 2-Cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940336)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazina reagiram para produzir 2-cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940336. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,95 (1H, s), 8,38 (1H, dd, *J*= 4,8 Hz, *J*= 1,8 Hz), 8,33 (1M, d, *J*= 3,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J*= 2,1 Hz), 7,79 (1H, ddd, *J*= 15,6 Hz, *J*= 7,2 Hz, *J*= 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,01-6,95 (2H, m), 3,96 (2H, s), 1,32 (6H, s); pureza 99,3%; MS (m/e): 386 (MH+).

7.1.113 2-Cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo(1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940342)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina R940342. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,24 (1H, s), 10,23 (1H, s), 8,45 (1H, dd, *J*= 3,3 Hz, *J*= 0,9 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*= 4,2 Hz, 7= 2,4 Hz), 7,55 (1H, dt, *J*= 9 Hz, *J*= 2,5 Hz), 7,43 (1H, d, *J*= 9 Hz+); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -21582, -43415; pureza 96,2%; MS (m/e): 331 (MH+).

7.1.114 2-Cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R940344)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina **R940344.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,32 (1H, s), 10,20 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,33 (1H, d, *J*= 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, *J*= 2,1 Hz),1,54 (6H, s); pureza 90,8%; MS (m/e): 324 (2H+).

7.1.115 N4-(4-Aminocarbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (R945028)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (250 mg, 1,50 mmol) e 4-aminocarbonil-metileno-oxianilina (540 mg, 3,25 mmol) reagiram para dar origem a N4-(4-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-

fluoro-4-pirimidinoamina. LCMS: tempo de retenção: 18,34 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 298,47 (MH^+).

7.1.116 2-Cloro-5-fluoro-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-6-il]-4-pirimidinoamina (R945298)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona reagiram para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-6-il]-4-pirimidino-amina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 4,63 (s, 2H), 7,34 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H, NH), 11,19 (s, 1H, NH); ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -152,35; LCMS: tempo de retenção: 26,74 minutos; pureza: 85,90%; MS (m/e): 296,13 (MH^+).

7.1.117 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinoamina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H); pureza 95%; MS (m/e): 281 (MH^+).

7.1.118. N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)]-N2-cloro-5-fluoro-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinoamina. 1H DMSO

8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H); pureza 94 %; MS (m/e): 281 (MH^+).

7.1.119. N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidino-amina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H); pureza 96 %; MS (m/e): 295 (MH^+).

7.1.120 N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il)-N2-cloro-5-fluoro-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidino-amina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,68 (s, 2H); pureza 93 %; MS (m/e): 295 (MH^+).

7.1.121 N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-pirimidinoamina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 295 (MH^+).

7.1.122 N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-pirimidinoamina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H); pureza 94 %; MS (m/e): 295 (MH^+).

7.1.123 N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-pirimidinoamina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H) 2,8 (s, 3H); pureza 96 %; MS (m/e): 309 (MH^+).

7.1.124 N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-pirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N2-Cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-pirimidinoamina. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,8 (s, 3H); pureza 93%; MS (m/e): 309 (MH^+).

7.1.125 N2-cloro-N4-(3-etilcarboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidinodiamina (R909258)

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-3-carboxi-4H-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina de etilo reagiram para dar origem a N2-cloro-N4-(3-etilcarboxi-4H-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,42 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,25 (q, 2H J=6,5 Hz), 1,28 (t, 2H, J=6,5 Hz), pureza 90 %; MS (m/e): 390 (MH^+).

7.1.126 N2-Cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidinoamina

De modo semelhante a 2-Cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-Amino-3,3-dimetil-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-Cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-pirimidinoamina. 1H DMSO 8,18 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,05 (s, 6H); pureza 99%; MS (m/e): 309 (MH^+).

7.1.127 2-Cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-4-pirimidinoamina (R935241)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 5-amino-1-(metoxicarbonil) metil-indazolina para produzir 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-4-pirimidinoamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10,04 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J =1,2 e 4,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

7.1.128 2-Cloro-5-fluoro-N-[4*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinoamina (R935257)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 8-amino-4H-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazina para produzir 2-cloro-5-fluoro-N-[4*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J =1,2 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J =1,2 Hz), 5,29 (s, 2H). LCMS: tempo de retenção: 18,74 minutos; pureza: 99%; MS *(m/e)*: 318 (MH^+).

7.1.129 2-Cloro-5-fluoro-N-(indazolino-6-il)-4-pirimidinoamina (R935260)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 6-aminoindazolo para produzir 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-6-il)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 13,03 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,52 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 263 (MH^+).

7.1.130 2-Cloro-5-fluoro-N-(indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina (R935265)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 5-aminoindazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,99 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,99

(d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,53 (dd, 2H, J=1,7 e 8,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 18,03 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 264 (ME^+).

7.1.131 2-Cloro-5-fluoro-N-(1H-pirrol-il)-4-pirimidinoamina (R935275)

De modo semelhante à preparação de 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiu com 1-aminopirrolo para produzir 2-cloro-5-fluoro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-pirimidinoamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11,39 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,83 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 6,07 (t, 2H, J = 2,3 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,95 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 213 (MH^+).

7.1.132 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina (R926853)

Uma mistura reacional contendo 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,2 equivalentes) e 3-(tetrazol-5-il)anilina (1 equivalente) em metanol:água (1:1; v/v) foi aquecida a 60 °C durante 24 horas. Por diluição com água e acidificação, o sólido formado foi filtrado, lavado com água, seco e analisado para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina (R926853). Alternativamente, esta reação pode ser realizada por tratamento de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1 equivalente) com 3-(tetrazol-5-il)anilina (3 equivalentes) em metanol:água (1:1; v/v), a 60°C durante 2-3 horas ou à temperatura ambiente durante 24 horas, para dar origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidino-amina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J= 0,9 e 9 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,61 (t, 1H, J= 7,8 Hz); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 292 (MH^+).

7.1.133 2-Cloro-N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950297)

Uma solução de 3,4-di-hidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzo-piran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 99,3%; MS (m/e): 296,1 (MH^+).

7.1.134 2-Cloro-N4-(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950375)

Uma solução de ácido 3-(p-aminofenil)-propiónico e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 311,98 (M).

7.1.135 2-Cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950298)

Uma solução de 3-carboxi-4-hidroxianilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina, na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 87,4%; MS (m/e): 284,1 (MH^+).

7.1.136 2-Cloro-N4-(4-trifluorometil-3-metoxicarbonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950390)

Uma solução de 4-trifluorometil-3-metoxicarbonilanilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(4-trifluorometil-3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 96,4%; MS (m/e): 366,34 (MH^+).

7.1.137 2-Cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950369)

Uma solução de 3-metilcarbonilanilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 99,1%; MS (m/e): 266,12 (MH^+).

7.1.138 2-Cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina (R950370)

Uma solução de 3-fenilcarbonilanilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 78,5%; MS (m/e): 328,16 (MH^+).

7.1.139 2-Cloro-N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-amina

Uma solução de 3-nitroanilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido castanho-claro. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,34, (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66-8,29 (m, 4H).

7.1.140 2-Cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina (R950384)

Uma solução de 3-hidroximetilen-4-metoxianilina e 2,4-(dicloro-5-fluoropirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-amino-piridina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 91,8%; MS (m/e): 266,03 (MH^-).

7.1.141 2-Cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-amino-piridina (R950387)

Uma solução de 3-amino-4-etoxianilina e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina em MeOH foi agitada durante 2 horas a 70°C. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado para dar origem a 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina na forma de um sólido castanho-claro. LCMS: pureza: 93,2%; MS (m/e): 252,06 (MH^-).

7.2 Síntese de Aminas e Precursores de Aminas

7.2.1 5-Amino-2-(2-hidroxietileno-oxi)piridina

Uma solução metanólica (50 mL) de 2-(2-hidroxietileno-oxi)-5-nitropiridina (0,5 g) foi hidrogenada na presença de Pd/C (10%; 0,05 g) utilizando um balão cheio com hidrogénio durante 2 horas. Após a filtração através de uma almofada de celite e lavagem com metanol, a solução foi concentrada para dar origem à 5-amino-2-(2-hidroxietiloxi)piridina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,58 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,05 (dd, 1H, J= 2,7 e 8,1 Hz), 6,64 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,36 (m, 2H), 3,89 (m, 2H).

7.2.2 4-Cloro-3-metoxianilina

De modo semelhante à preparação de 5-amino-2-(2-hidroxietileno-oxi)piridina, a hidrogenação de 4-cloro-3-metoxinitrobenzeno deu origem a 4-cloro-3-metoxianilina. LCMS: pureza: 98%; MS: 199 (M+ acetonitrilo).

7.2.3 2-[5-Amino-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida

De modo semelhante à preparação de 5-amino-2-(2-hidroxi-etileno-oxi)piridina, a hidrogenação de 2-[1,3-benzoxazol-2-oxo-5-nitro-3(2H)-il)acetamida deu origem a 2-[5-amino-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida. LCMS: pureza: 96%; MS: 208 (MH^+).

7.2.4 7-Nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

7-Nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina foi preparada por nitração de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina de acordo com a referência seguinte: Grunewald, Gary L.; Dahanukar, Vilas H.; Caldwell, Timothy M.; Criscione, Kevin R.; *Journal of Medicinal Chemistry* (1997), 40(25), 3997-4005.

7.2.5 2-(t-Butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Uma mistura de 7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (0,55 g, 3,1 mmole), dicarbonato de di-t-butilo (0,70 g, 3,2 mmole), trietilamina (1,0 mL, 7,7 mmole) em dicloro-metano (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e agitada durante 1 hora. A fase orgânica foi separada e lavada com solução salina. A concentração da fase orgânica deu origem a 2-(t-butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,03-7,95 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,66 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 2,92 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 1,49 (s, 9H).

7.2.6 2,3-Di-hidro-6-nitro-4-benzipiranona

Ácido 3-(p-nitrofenil)-propiónico é dissolvido em ácido sulfúrico concentrado e tratado com P_2O_5. A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e derramada em gelo. Filtração deu origem a 2,3-di-hidro-6-nitro-4-benzipiranona na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 8,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

7.2.7. 3,4-Di-hidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano

Uma mistura de 2,3-di-hidro-6-nitro-4-benzipiranona e Pd/C (10%) em MeOH foi hidrogenada a 22°C durante 3 horas (40 psi). A mistura foi filtrada e concentrada até à secura para dar origem a 3,4-di-hidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano na forma de um óleo castanho. ^{1}H NMR (DMSO): δ 6,40-6,56 (m, 3H), 5,05 (s largo, 1H), 4,45 (s largo, 1H), 3,94-4,09 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 2H).

7.2.8 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R950287)

Uma solução de 2-Cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-2,4-pirimidinoamina em EtOH foi tratada com uma solução aquosa a 25% de NH_3. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 100°C e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel, para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,3%; MS (m/e): 317,28 (MH^+, 100).

7.2.9 3-(N-morfolinocarbonil)anilina

A uma solução a 0°C de cloreto de 3-nitrobenzoílo (0,50 g, 2,7 mmole) e piridina (0,27 mL, 3,2 mmole) em diclorometano anidro (15 mL) adicionou-se morfolina (0,28 mL, 3,2 mmole). A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada durante 20 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi suspenso em acetato de etilo e lavado com 1 N HCl. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e solução salina. A remoção dos solventes sob vácuo deu origem a 1-(N-morfolinocarbonil)-3-nitrobenzeno que foi utilizado sem purificação adicional.

Uma mistura de 1-(N-morfolinocarbonil)-3-nitrobenzeno (0,64 g) e 10% Pd em carbono ativado (60 mg) em metanol desgaseificado (65 mL) foi agitada sob um balão de H_2 durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada num auxiliar de filtração de Celite® e depois foi concentrada sob pressão reduzida para dar origem a 3-(N-morfolino-carbonil)anilina com rendimento quantitativo. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,19-7,14 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 3H), 3,58-3,71 (m, 10H).

7.2.10 3-(N-propilcarbonil)anilina.

De modo semelhante à preparação de 3-(N-morfolinocarbonil) anilina, cloreto de 3-nitrobenzoílo e n-propilamina reagiram para preparar 1-[(N-propilamino)carbonil]-3-nitrobenzeno que sofreu hidrogenação para dar origem a 3-(N-propilcarbonil)anilina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,18 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,13 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,78 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4 e 7,5 Hz), 6,10 (s largo, 1H), 3,58-3,53 (s largo, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

7.2.11 3-[4-(Etoxicarbonil)piperidinocarbonil]anilina

De modo semelhante à preparação de 3-(N-morfolinocarbonil) anilina, cloreto de 3-nitrobenzoílo e isonipecotato de etilo reagiram para preparar 1-[4-(etoxicarbonil) piperidinocarbonil]-3-nitrobenzeno que sofreu hidrogenação para dar origem a 3-[4-(etoxicarbonil)Piperidinocarbonil] anilina.

7.2.12 3-(N-metilcarbonil)anilina

De modo semelhante à preparação de 3-(N-morfolinocarbonil) anilina, cloreto de 3-nitrobenzoílo e cloridrato de metilamina reagiram para preparar 1-[(N-metilamino) carbonil]-3-nitrobenzeno que sofreu hidrogenação para dar origem a 3-(N-metilcarbonil)anilina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,18 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,13 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,05 (s largo, 1H), 3,84 (s largo, 2H), 2,99 (d, 3H, 1= 4,8 Hz).

7.2.13 7-Amino-1-tetralona

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 7-nitro-1-tetralona foi realizada para preparar 7-amino-1-tetralona. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,82 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 2,85 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 2,61 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 2,14-2,04 (m, 2H).

7.2.14 7-Amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 2-(t-butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina foi realizada para preparar 7-amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroiso-quinolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92, (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,52 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,44, (s largo; 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 1,45 (s, 9H).

7.2.1-5 7-Amino-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina foi realizada para preparar 7-amino-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,35, (s largo, 1H), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,45 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,30 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 2,78 (t, 2H, J= 6,6 Hz).

7.2.16 2-(3-aminofenoxi)-N,2-dimetilpropanamida

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de N,2-dimetil-2-(3-nitrofenoxi) propanamida foi realizada para preparar 2-(3-aminofenoxi)-N,2-

dimetilpropanamida. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,03 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,71 (s largo, 1H), 6,39 (dd, 1H, J=1,2 e 6,9 Hz), 6,29 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,6 Hz), 6,25-6,22 (m, 1H), 2,86 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 2,86 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 1,50 (s, 6H).

7.2.17 2-(3-Aminofenoxi)-2-metilpropanato de etilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo foi realizada para preparar 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanato de etilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (t, 2H, J= 8,7 Hz), 6,32 (dt, 1H, J=1,2 e 7,2 Hz), 6,24-6,18 (m, 2H), 4,23 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,58 (s, 6H), 1,24 (t, 3H, J= 6,9 Hz).

7.2.18 N-metil-2-(5-amino-2-metilfenoxi)acetamida

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de N-metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi) acetamida foi realizada para preparar N-metil-2-(5-amino-2-metilfenoxi)acetamida. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6,86 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 6,32-6,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

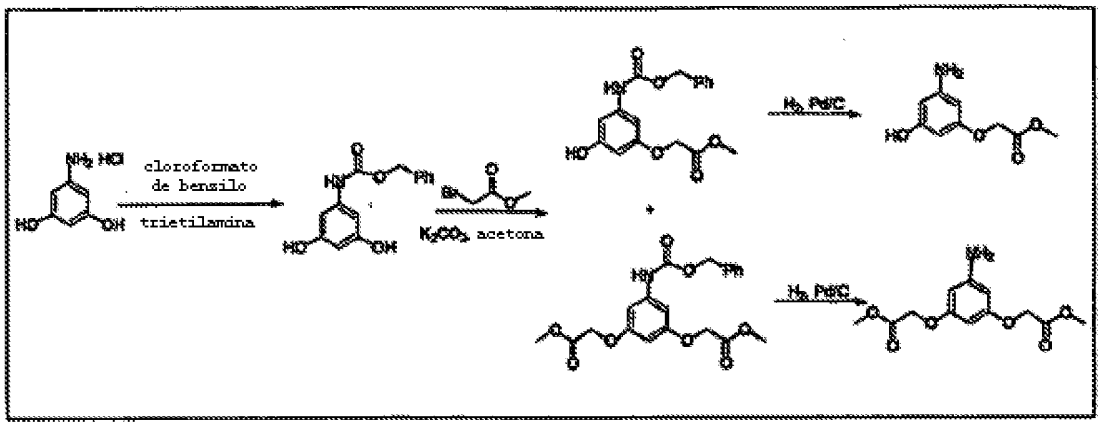
7.2.19 6-Amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indolo

6-Amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indolo foi preparado de acordo com as referências seguintes:

1. Adams, Richard E.; Press, Jeffery B.; Deegan, Edward G.; *Synthetic Communications* (1991), 12 (5), 675-681.

2. Boger, Dale L.; Yun, Weiya; Han, Nianhe; Johnson, Douglas S.; *Biiorganic & Medicinal Chemistry* (1995), 3(6), 611-621.

7.2.20 Preparação de 3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina e 3,5-bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina



N-(3,5-di-hidroxifenil)carbamato de benzilo

A uma mistura de 5-aminobenzeno-1,3-diol (0,60 g, 3,7 mmole) e hidrogenocarbonato de sódio (1,4 g, 16 mmole) em THF/água (15 mL, 1:1 v/v) adicionou-se gota-a-gota cloro-formato de benzilo 1,6 mL, 11 mmole). Após 3 horas à temperatura ambiente, o THF foi removido sob vácuo e a camada aquosa remanescente foi extraída com acetato de etilo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel deu origem a N-(3,5-di-hidroxifenil)carbamato de benzilo. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,42-7,25 (m, 5H), 6,46 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 5,97-5,94 (m, 1H), 5,14 (s, 2H).

N-[3-Hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]carbamato de benzilo e N-13,5-bis(Metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil] carbamato de benzilo

De modo semelhante à preparação de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, N-(3,5-di-hidroxifenil)carbamato de benzilo e bromoacetato de metilo reagiram para dar origem a uma mistura de N-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi) fenil]carbamato de benzilo, ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 5,93 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H),

e N-[3,5-bis(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]carbamato de benzilo, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,38-7,32 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H, J=1,8 Hz), 6,19 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,78 (s, 6H), que foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel.

3-Hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de N-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]carbamato de benzilo foi realizada para preparar 3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 5,87-5,80 (m, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

3,5-Bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de N-[3,5-bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]carbamato de benzilo foi realizada para preparar 3,5-bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 5,92 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 5,83 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 4,58 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).

7.2.21 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R950287)

Uma solução de 2-Cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-2,4-pirimidinoamina em EtOH foi tratado com uma solução aquosa a 25% de NH_3. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 100°C e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,3%; MS (m/e): 317,28 (MH^+, 100).

7.2.22 6-Nitro-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazina de etilo

Foi preparado de acordo com *J. of Heterocyclic Chemistry*, 26, 205 (*1989*).

7.2.23 6-Amino-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazina de etilo

6-Nitro-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina de etilo foi reduzido com agitação em MeOH sob 40 p.s.i. de H_2 com 20 por cento por peso de 10% Pd/C (Degussa) durante 1 hora, depois foi filtrado e o solvente foi evaporado. O composto foi purificado diretamente por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano) para dar origem a 6-Amino-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina de etilo. 1H (DMSO-d6) 8,41 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,23 (q, 2H, J=6,2 Hz), 1,27 (t, 2H, J=6,2 Hz), pureza 92 %, MS (m/e): 232 (MH^+).

7.2.24 6-Amino-3,3-dimetil-1,4-benzoxazina

Uma mistura de 15 g de 2-Amino-4-nitrofenol e 40 g de Boc_2O em 300 mL de $CHCl_3$ refluiu durante a noite, foi filtrada e o filtrado foi evaporado quase até à secura. O resíduo foi triturado com hexanos, recolhido por filtração com sucção e seco para dar origem a 2-N-Boc-amino-4-nitrofenol. O 2-N-Boc-amino-4-nitrofenol refluiu em acetona com 15,6 mL de 1-Cloro-2-metilpropeno e 25 g de carbonato de potássio durante a noite. A mistura reacional foi derramada em gelo pastoso, o sólido foi recolhido por filtração com sucção e lavado com água. O sólido foi dissolvido em EtOAc e a fração orgânica foi lavada com solução a 10% de NaOH, água, depois solução salina

e foi seco em $MgSO_4$. A fração orgânica foi filtrada para remover o agente de secagem e foi evaporada para dar origem a 18 g de 1-(2-N-Boc-amino-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno. A quantidade de 7,8 g de 1-(2-N-Boc-amino-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno foi agitada durante a noite em HCl metanólico num balão de fundo redondo com o septo ligado, e depois foi aquecida com um condensador de refluxo ligado a 80° C durante 10 minutos. A reação foi arrefecida e o metanol foi removido por evaporação rotativa. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de 4 N HCl, foi transferido para um novo recipiente, deixando para trás quaisquer sólidos não dissolvidos, e arrefecido para 0° C. Adicionaram-se gota-a-gota 1,83 g de $NaNO_2$ em 5 mL água e a solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio sólido. Adicionou-se lentamente, gota-a-gota, uma solução de 1,64 g de NaN_3 em 17 mL de água e a reação foi agitada durante 30 minutos. O precipitado foi recolhido por filtração com sucção, foi bem lavado com água e seco no funil para dar origem a 5,7 g de 1-(2-Azido-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno. A quantidade de 7 g de 1-(2-Azido-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno refluiu em 300 mL de benzeno durante a noite, foi arrefecida e depois evaporada. O produto em bruto foi recristalizado a partir de EtOAc/ Hexanos para dar origem a 3-Metil-6-nitro-azirino[2,1-*c*]-1,4-benzoxazina em duas colheitas com uma massa combinada de 5,1. A quantidade de 1 g de 3-Metil-6-nitro-azirino[2,1-c]-1,4-benzoxazina foi dissolvida em 500 mL de MeOH/5% THF, adicionaram-se 200 mg de 10% Pd/C (Degussa) e a mistura resultante foi agitada sob atmosfera de H_2 a 30 p.s.i. durante 8 horas. A mistura reacional foi filtrada numa almofada de celite e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido numa quantidade mínima de DCM/THF/MeOH e foi carregado numa coluna de SiO_2 de 5 cm por 20 cm 3% MeOH/DCM e o composto eluiu de modo isocrático com uma pequena quantidade de pressão positiva. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar origem a 590 mg de 6-Amino-3,3-dimetil-1,4-

benzoxazina. 1H (DMSO-d6) 6,30 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), pureza 99 %, MS (m/e): 179 (MH^+).

7.2.25 4-Aminofenoxiacetato de etilo

4-Nitrofenoxiacetato de etilo

Um balão reacional seco equipado com um condensador de refluxo, admissão de N_2 e uma barra de agitação magnética foi carregado com 3-nitrofenol (76,45 g, 550 mmol), K_2CO_3 (76,45 g, 550 mmol) e acetona seca (500 mL) sob atmosfera de N_2. A este sistema adicionou-se, à temperatura ambiente, bromoacetato de etilo (55,44 mL, 500 mmol) durante um período de 15 minutos. A mistura reacional refluiu durante 16 horas, foi arrefecida e derramada em água gelada (4 Kg). A solução aquosa resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 500 mL) e seca em Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido para dar origem a 103 g (92%) do 4-nitrofenoxiacetato de etilo desejado. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,20 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 6,95 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); LCMS: tempo de retenção: 27,07 minutos; pureza: 100%; MS: 267 (M+ acetonitrilo).

4-Aminofenoxiacetato de Etilo

Uma solução de 4-nitrofenoxiacetato de etilo (15 g) em EtOH (400 mL) foi hidrogenada a 40 PSI durante 40 minutos na presença de 10% Pd/C (1,5 g, 10% por peso). Após filtração em celite, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar origem a 4-aminofenoxiacetato de etilo. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,77 (d, 2H, 8,1 Hz), 6,60 (d, 2H, J= 8,0 Hz), 4,50 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,24 (t, 3H); LCMS: tempo de retenção: 12,00 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 196 (MH^+).

7.2.26 4-Aminofenoxiacetato de tert-Butilo

4-Nitrofenoxiacetato de tert-Butilo

De modo semelhante à preparação de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, 4-nitrofenol e bromoacetato de tert-butilo reagiram para preparar 4-nitrofenoxiacetato de tert-butilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,2 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 6,95 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 4,60 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

4-Aminofenoxiacetato de tert-Butilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 4-nitrofenoxiacetato de tert-butilo foi realizada para preparar 4-aminofenoxiacetato de tert-butilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,74 (d, 2H, J= 9 Hz), 6,62 (d, 2H, J= 9 Hz), 4,42 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 16,35 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 224 (MH^+).

7.2.27 3-Aminofenoxiacetato de Etilo

3-Nitrofenoxiacetato de Etilo

De modo semelhante à preparação de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, 3-nitrofenol e bromoacetato de etilo reagiram para preparar 3-nitrofenoxiacetato de etilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (dt, 1H, J= 1,2 e 8,7 Hz), 7,71 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,27 (dt, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,30 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 27,28 minutos; pureza: 96%.

3-Aminofenoxiacetato de Etilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de

etilo, a hidrogenação de 3-nitrofenoxiacetato de etilo foi realizada para preparar 3-aminofenoxiacetato de etilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 6,30 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,29 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 10,69 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 196 (MH^+).

7.2.28 2-(4-Aminofenoxi)propionato de (±)-Etilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de (±)-2-(4-nitrofenoxi)propionato de etilo foi realizada para preparar 2-(4-aminofenoxi) propionato de (±) etilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,70 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,2 (s largo, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,22 (t, 3R).

7.2.29 3-Aminofenoxiacetamida de N-Metilo

3-Nitrofenoxiacetamida de N-Metilo

Uma mistura de 3-nitrofenoxiacetato de etilo (9,12 g, 40 mmol), cloridrato de metilamina (26,8 g, 400 mmol) e diisopropiletilamina (35,5 mL, 200 mL) em MeOH (100 mL) foi agitada num frasco de pressão a 90 °C durante 6 horas. A reação foi arrefecida para a temperatura ambiente e diluída com água (1 litro), o sólido formado foi filtrado, lavado com água e seco, dando origem à 3-nitrofenoxiacetamida de N-metilo desejada (8 g, 95%). ^{1}H NMR $CDCl_3$): δ 7,91 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 7,78 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,50 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 7,29 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,4 Hz), 6,50 (s largo, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 e 2,93 (2s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,54 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 211 (MH^+).

3-Aminofenoxiacetamida de N-Metilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 3-nitrofenoxiacetamida de N-metilo (8 g, 39 mmol) foi conduzida para dar origem à 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo desejada (6 g, 86%). ^{1}NMR (CD_3OD): δ 6,99 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,37-6,25 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,80 minutos; pureza: 100%.

7.2.30 2-Metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (R926610)

2-Metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano (R926609)

A uma suspensão de ácido 5-nitro-2-benzofuranocarboxílico (5 g, 24,15 mmol) em CH_2Cl_2 (250 mL) a 0 °C adicionou-se DMF (0,100 mL) seguido de $(COCl)_2$ (2 M em CH_2Cl_2, 36,23 mL, 72,46 mL) durante um período de 10 minutos. A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente reacional foi removido sob pressão reduzida, foi seco sob alto vácuo e suspenso de novo em CH_2Cl_2 (250 mL). A solução foi arrefecida para 0 °C, adicionou-se piridina (4,8 mL, 48,03 mmol) seguida de MeOH (10 mL, excesso) e foi agitada durante a noite. A manipulação de extração com CH_2Cl_2 deu origem ao 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano esperado (R926609). ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 8,66 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 26,94 minutos.

2-Metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (R926610)

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 2-metoxicarbonil-5-nitro-benzofurano (2 g) em MeOH deu origem a 2-metoxicarbonil-5-

aminobenzofurano. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,38 (t largo, 2H), 6,90 (d largo, 1H), 6,85 (dd largo, 1H), 3,98 (s, 3M).

7.2.31 2-(2-Metil-5-nitrofenoxi)acetato de metilo

De modo semelhante à preparação de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, 2-metil-5-nitrofenol e bromoacetato de metilo reagiram para preparar 2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetato de metilo. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,80 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

7.2.32 2-Metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo

Uma mistura de 3-nitrofenol (0,50 g, 3,6 mmole), bromodimetilacetato de etilo (0,64 g, 3,3 mmole), K_2CO_3 (1,3 g, 9,4 mmole), iodeto de potássio (catalítico) em etanol absoluto (8 mL) foi aquecida a 70°C durante 18 horas. A mistura reacional foi arrefecida, derramada numa solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com diclorometano. O produto, 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (dt, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 7,68 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,40 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H, J= 7,21).

7.2.33 N-Metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetamida

De modo semelhante à preparação de 3-nitrofenoxiacetamida de N-metilo, 2-metil-5-nitrofenoxiacetato de metilo e cloridrato de metilamina reagiram para preparar N-metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetamida. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,82 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 7,69 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,66 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

7.234 N,2-Dimetil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida

De modo semelhante à preparação de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo, 3-nitrofenol e N,2-dimetil-2-bromopropanamida (preparado de acordo com a referência seguinte: Guziec, Frank S., Jr.; Torres, Felix F. *Journal of Organic Chemistry* (1993), 58(6), 1604-6) reagiram para preparar N,2-dimetil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (dt, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 7,78 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,22 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 e 8,1 Hz), 6,61 (s largo, 1H), 2,89 (d, 3H, J= 5,1 Hz), 1,55 (s, 6H).

7.2.35 4-Amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metileno-oxi]benzeno

4-Nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno

Uma mistura de 2-cianometoxi-4-nitrofenilo (5,8 g, 32,6 mmol), azida de sódio (6,3 g, 98,0 mmol) e cloreto de amónio (8,5 g, 163,3 mmol) foi suspensa em DMF (100 mL) contendo ácido acético (1 mL) e a mistura foi aquecida a 70 °C. Após 17 horas, a reação foi arrefecida para a temperatura ambiente e adicionou-se ácido clorídrico aquoso 2 N (100 mL). O sólido que precipitou da mistura reacional foi recolhido por filtração, lavado com água (2 x 20 mL) e depois hexano (30 mL), dando origem ao composto 4-nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno (6,7 g, 99%) na forma de um sólido laranja: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, *J*= 9,2 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 5,68 (s, 2H); ESI MS *m/z* 220 [$C_8H_7N_5O_3$ - H]$^-$.

4-Amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metileno-oxi]benzeno

Uma mistura de 4-nitro-[(1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-

oxi]benzeno (6,7 g, 30,4 mmol) e 5% por peso de paládio em carbono (700 mg) suspenso em etanol/ácido clorídrico concentrado (14:1,150 mL) foi hidrogenada num recipiente selado a 50 psi. A mistura foi agitada até deixar de ser observada captação de hidrogénio, após o que a reação foi filtrada em terra diatomácea com clorofórmio e o filtrado foi concentrado, dando origem a produto em bruto. Purificação por cromatografia "flash" (7:2,5:0,5 $CHCl_3$/ CH_3OH/NH_4OH) deu origem a 4-amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil) metileno-oxi)]benzeno na forma de um sólido castanho: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,76 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,52 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H); ESI MS *m/z* 190 $[C_8H_9N_5O - H]^-$.

7.2.36 4-Amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno

4-Nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno e 4-Nitro-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno

Uma mistura de 4-nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metileno-oxi]benzeno (10,00 g, 45,2 mmol), carbonato de césio (22,09 g, 67,8 mmol) e iodeto de metilo (7,70 g, 54,3 mmol) em DMF (200 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada, para remover a maior parte do DMF, e o resíduo em bruto foi submetido a partição entre clorofórmio (100 mL) e água (50 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada, dando origem a produto em bruto na forma de um sólido laranja. Purificação por cromatografia "flash" (clorofórmio) deu origem a 4-nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, *J*= 9,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J*= 9,2 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,15 (s, 3H); e 4-nitro-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d,

J= 9,3 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,41 (s, 3H).

4-Amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno

Uma mistura de 4-nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il) metileno-oxi]-benzeno (3,60 g, 15,3 mmol) e 5% Pd/C (0,40 g) em 14:1 etanol/ácido clorídrico concentrado (75 mL) foi agitada à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio a 50 psi. Após 4 horas deixou de se observar captação de hidrogénio. A mistura reacional foi filtrada em terra diatomácea, os sólidos foram lavados com uma solução 6:3:1 de clorofórmio/metanol/hidróxido de amónio concentrado e o filtrado foi concentrado, dando origem a 4-amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno em bruto, que foi purificado por cromatografia "flash" (95:5 clorofórmio/ metanol): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s largo, 2H), 6,79 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 6,55 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (s, 3H).

7.2.37 4-Amino-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno

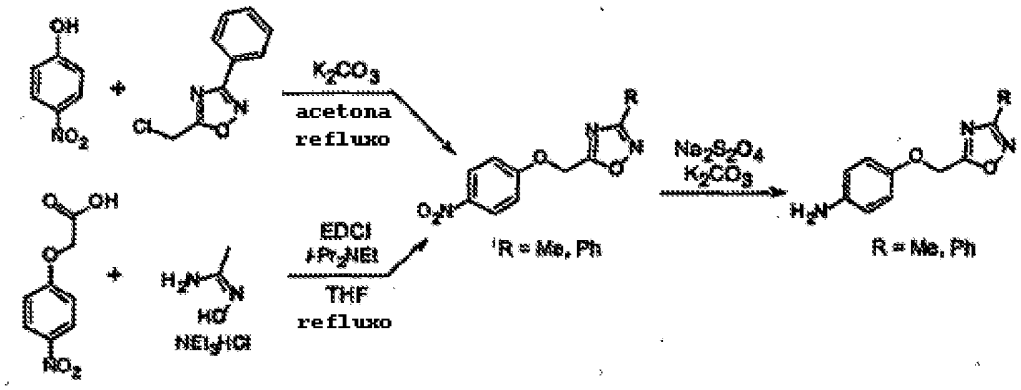
Uma mistura de 4-nitro-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il) metileno-oxi]benzeno (3,60 g, 15,3 mmol) e 5% Pd/C (0,40 g) em 14:1 etanol/ácido clorídrico concentrado (75 mL) foi agitada à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio a 50 psi. Após 3 horas deixou de se observar captação de hidrogénio. A mistura reacional foi filtrada em terra diatomácea, os sólidos foram lavados com uma solução 6:3:1 de clorofórmio/metanol/hidróxido de amónio concentrado e o filtrado foi concentrado, dando origem a 4-amino-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno em bruto, que foi purificado por cromatografia "flash" (95:5 clorofórmio/

metanol): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,80 (s largo, 2H), 6,75 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).

7.2.38 2-Etoxicarbonil-5-aminoindolo (R926611)

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 2-etoxicarbonil-5-nitroindolo deu origem ao 2-etoxicarbonil-5-aminoindolo. LCMS: tempo de retenção: 13,44 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 205 (MH^+).

7.2.39 5-[(4-Aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo



Preparação de 5-[4-(Nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo

4-Nitrofenol (0,36 g, 2,56 mmole), 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo (0,5 g, 2,56 mmole) e K_2CO_3 anidro (0,39 g, 2,82 mmole) foram dissolvidos em acetona anidra (20 mL) e aquecidos para o refluxo durante 12 horas. A mistura reacional foi arrefecida e o solvente foi removido sob vácuo. O sólido em bruto formado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para dar origem a 5-[(4-nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo (0,70 g, 92%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,25

(d, 2H, J= 8,8 Hz), 8,08 (dd, 2H, J= 8,2 Hz), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,45 (s, 2H).

Preparação de 5-[(4-Aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo

O composto 5-[(4-nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxa-diazolo (0,5 g, 1,68 mmole) foi dissolvido em metanol: cloreto de metileno (1:1) (120 mL). Adicionou-se gota-a-gota, sob azoto e durante 10 minutos, solução aquosa de (15 mL) hidrossulfito de sódio (0,88 g, 5,05 mmole) e K_2CO_3 (0,70 g, 5,06 mmole). O conteúdo ficou a agitar à temperatura ambiente. Após consumo do material de partida, a mistura reacional foi concentrada e diluída com água até se formar a camada homogénea. A camada aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etilo e cloreto de metileno. As camadas orgânicas turvas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas. A purificação do concentrado sólido por cromatografia em sílica gel deu origem a 5-[(4-amino-fenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo (0,23 g, 51%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,11 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 6,87 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,64 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,26 (s, 2H), 3,49 (s largo, 2H).

Preparação de 5-[(4-Nitrofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazolo

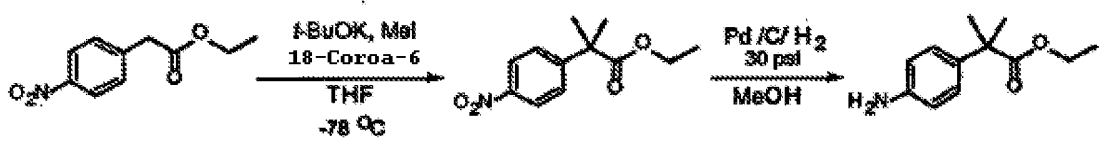
Uma mistura de ácido 4-nitrofenoxiacético (2,25 g, 11,4 mmole), acetamidaoxima, cloridrato de trietilamina (3,85 g, 27,62 mmole), EDCI HCl (4,37 g, 22,79 mmole) e diisopropil-etilamina (7,42 g, 57,40 mmole) em THF anidro (250 mL) refluiu durante 18 horas. A mistura reacional de cor castanha não homogénea foi rapidamente arrefecida com água e extraída com EtOAc (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com $NaHCO_3$ aquoso e solução salina e

foram secas em Na_2SO_4 anidro. A remoção de solvente e purificação por técnica cromatográfica deu origem a 5-[(4-nitrofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazolo (1,62 g, 60 %). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,08 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Preparação de 5-[(4-Aminofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazolo

De modo semelhante à preparação de 5-[(4-amino-fenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo, 5-(4-nitrofenoxi-metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazolo reagiu com solução aquosa de hidrossulfito de sódio e K_2CO_3 para preparar 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazolo. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,38 (s largo, 2H), 2,41 (s, 3H).

7.2.40 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropionato de etilo



2-Metil-2-(4-nitrofenil)propionato de etilo

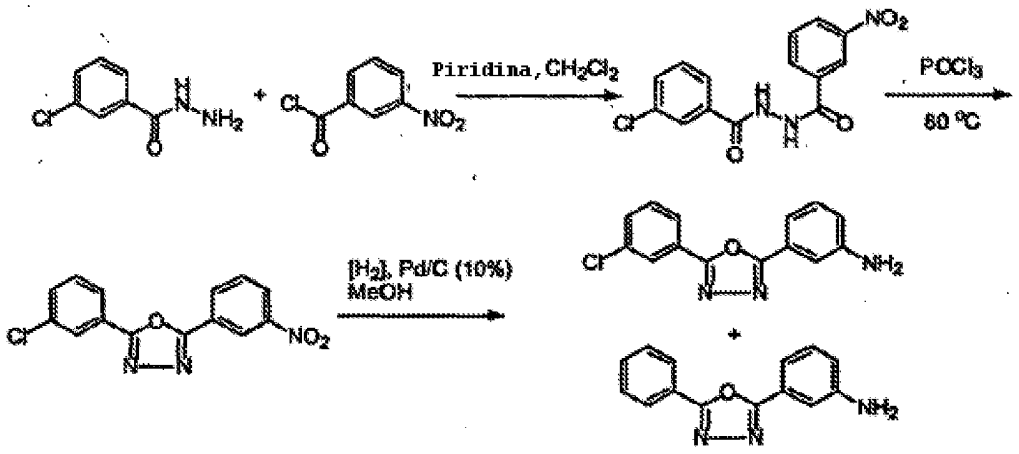
Um balão reacional seco carregado com 4-nitrofenilacetato de etilo (5,0 g, 23,89 mmole), iodometano (8,48 g, 3,72 mL, 59,74 mmole), 18-coroa-6 (1,57 g, 5,93 mmole) em THF seco (200 mL) foi arrefecido para -78 °C sob atmosfera de azoto. Com agitação do conteúdo adicionou-se em porções t-BuOK (5,90 g, 52,57 mmole). O precipitado violeta resultante foi agitado a -78 °C durante 2 horas e deixou-se o conteúdo aquecer para a temperatura ambiente. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Nesta altura arrefeceu-se novamente

o conteúdo para -78 °C, adicionou-se sucessivamente outra porção de iodometano, t-BuOK, e 18-coroa-6 e o sistema foi agitado à mesma temperatura durante 2 horas. A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A reação foi rapidamente arrefecida com NH_4Cl aquoso saturado (75 mL), a mistura homogénea resultante foi extraída com éter (4 x 200 mL), seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada. O concentrado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com 1% EtOAc/hexanos para dar origem a 2-metil-2-(4-nitrofenil) propionato de etilo na forma de um óleo amarelo claro (2,38, 42%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,17 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 4,12 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,60 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J= 7,0 Hz).

2-(4-Aminofenil)-2-metilpropionato de etilo

De modo semelhante à preparação de 4-aminofenoxiacetato de etilo, a hidrogenação de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propionato de etilo deu origem a 2-(4-aminofenil)-2-metilpropionato de etilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,16 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 4,09 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 3,62 (s largo, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J= 7,0 Hz).

7.2.41 Anilinas substituídas com frações 1,3,4-oxadiazolo



N'1-(3-Clorobenzoíl)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida

A uma solução de 3-clorobenzo-hidrazida (1 equivalente) e piridina (2 equivalentes) em CH_2Cl_2 a 0 °C adicionou-se uma solução em CH_2Cl_2 de cloreto de 3-nitrobenzoílo (1 equivalente) e foi agitada a 0 °C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante a noite. A solução resultante foi concentrada e diluída com água, basificada com $NaHCO_3$, o sólido foi filtrado, lavado com água, seco e analisado, para dar origem a N'1-(3-clorobenzoíl)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,73 (s largo, 1H), 8,43 (dd largo, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 8,33 (dd largo, 1J, J= 8,4 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (dd largo, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 7,57 (t, 1H, J= 7,8 Hz); LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 320 (MH^+).

[2-(3-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno

Uma suspensão de N'1-(3-clorobenzoíl)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida (0,321 g) em $POCl_3$ (3 mL) foi agitada a 90 °C durante 24 horas. A solução límpida resultante foi rapidamente arrefecida com água gelada, o sólido obtido foi filtrado, lavado com água, seco e analisado para dar origem a [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,86 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 8,59 (dt, 1H, J= 1,8 e 8,4 Hz), 8,48 (m, 1H), 8,25 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 8,16 (dt, 1H, J= 1,2 e 7,5 Hz), 7,93 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, 1H, J= 7,5 Hz). LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 302 (MH^+).

Redução de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno

A hidrogenação de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-

nitrobenzeno (0,2 g), utilizando 10% Pd/C (0,04 g) em MeOH (200 mL) a 15 PSI durante 1 hora, deu origem a uma mistura de dois produtos, a saber, 3-amino-[2-(3-cloro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]benzeno e 3-amino-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)benzeno, que foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando n-hexanos e depois n-hexanos:5-10% EtOAc como sistema solvente. 3-Amino-[2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]benzeno: ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H); LCMS: pureza: 82%; MS (m/e): 272 (MH^+). 3-Amino-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)benzeno: ^{1}NMR (DMSO-d6): δ 8,13 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J= 1,5 e 8,1 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 238 (MH^+).

N'1-(Etoxicarbonilmetilenocarbonil)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida

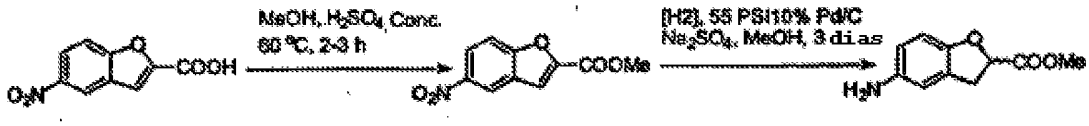
De modo semelhante à preparação de N'1-(3-clorobenzoíl)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida, a reação de cloreto de 3-nitrobenzoílo com etoxicarbonilmetilenocarbo-hidrazida deu origem a N'1-(etoxicarbonilmetilenocarbonil)-3-nitro-benzeno-1-carbo-hidrazida. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,74 (m, 1H), 8,44 (dd, 1H, 1,8 e 8,1 Hz), 8,25 (d largo, 1H, J= 8,4 Hz), 7,76 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 4,22 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,44 (s largo, 2H), 1,29 (t, 3H, J= 6,8 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 296 (MH^+).

[2-(Etoxicarbonilmetileno)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitro-benzeno

De modo semelhante à preparação de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno, a reação de $POCl_3$ com N'1-(etoxicarbonilmetilenocarbonil)-3-nitrobenzeno-1-carbo-hidrazida deu origem a [2-(etoxicarbonilmetileno)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,88 (t, 1H,

J= 1,8 Hz), 8,42 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,27 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,08 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 278 (MH^+).

7.2.42 Síntese de (±)-5-Amino-(2,3-di-hidro-2-metoxi-carbonil)benzofurano



2-Metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano

Uma mistura de 2-carboxi-5-nitrobenzofurano (2,0 g), MeOH (10 mL) e H_2SO_4 concentrado (2,1 mL) foi aquecida num tubo selado a 60 °C durante 3 horas. Por arrefecimento para a temperatura ambiente foi rapidamente arrefecida com água gelada e cuidadosamente basificada com adição de $NaHCO_3$. O sólido obtido foi filtrado, lavado com água, seco e analisado para dar origem a 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzo-furano. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,66 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 222 (MH^+).

(±)-5-Amino-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonil)benzofurano

Uma suspensão de 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano (2,0 g), 10% Pd/C (2,0 g), Na_2SO_4 (2,0 g) em MeOH (500 mL) foi hidrogenada a 55 PSI durante 3 dias. A solução resultante foi filtrada numa almofada de celite, foi concentrada e cromatografada utilizando n-hexanos e depois 10%, 20% EtOAc/n-hexanos para dar origem a (±)-5-amino-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonil)benzofurano. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,69 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,56 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J= 1,8 e 7,5

Hz), 5,14 (dd, 1H, J= 6,6 e 7,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, J= 10,5 e 10,8 Hz), 3,26 (dd, 1H, J= 7,2 e 6,6 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 194 (MH^+).

7.2.43 3-[1-Bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina

Preparação de 2-Metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo

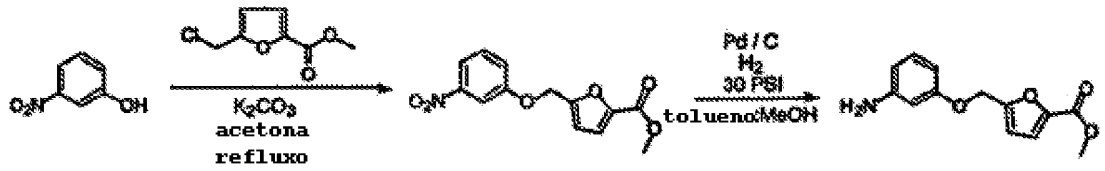
Adicionou-se 2-bromo-2-metilmalonato de dietilo (1,0 g, 3,95 mmole) a uma suspensão agitada de fluoreto de potássio (0,57 g, 9,8 mmole) em DMF seco (5 mL). Após agitação durante 20 minutos à temperatura ambiente adicionou-se 3-nitrofenol (0,55 g, 3,95 mmole). A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 6 horas, foi arrefecida para a temperatura ambiente, diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etilo (3 X 200 mL). A camada orgânica foi lavada com 1 N NaOH aquoso (2 X 75 mL), foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada *in vacuo* para dar origem a 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (0,89 g, 80%). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 4,28 (qt, 4H, J = 7,0 Hz), 1,81 (s, 3H), 1,26 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

Preparação de 3-[1-Bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina

2-Metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (0,75 g, 2,40 mmole) foi dissolvido em tolueno:etanol (1:1, 100 mL), foi transferido para uma garrafa agitadora Parr contendo Pd/C (0,15 g) e Na_2SO_4 anidro (5,0 g) na presença de atmosfera de azoto. A mistura resultante foi tratada com hidrogénio (30 PSI) até ao desaparecimento de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (2 horas). A mistura foi filtrada em celite e foi coberta com Na_2SO_4 anidro, seguido de lavagem da almofada de celite com EtOAc. O filtrado foi concentrado e

seco sob vácuo, dando origem a 3-[1-bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina em rendimento quantitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,98 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,37-6,28 (m, 3H), 4,26 (qt, 4H, J = 7,0 Hz), 3,65 (s largo, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,24 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

7.2.44 Preparação de 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxi-carbonil-furano



Preparação de 4-(4-nitrofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano

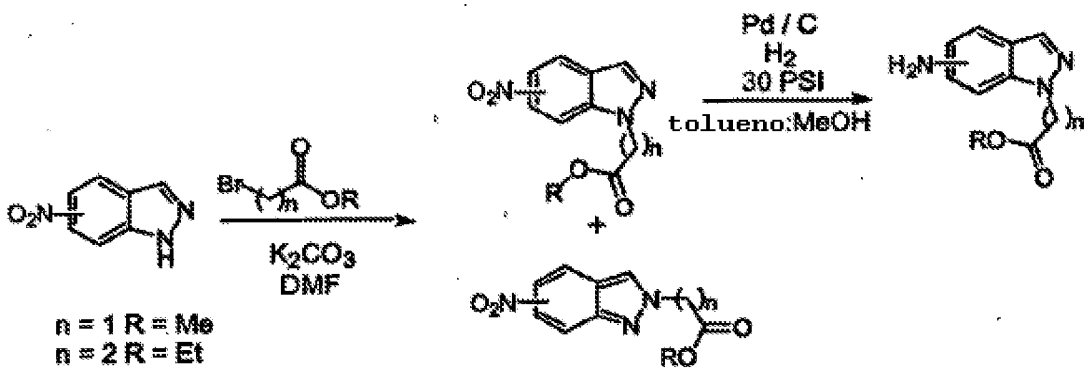
3-Nitrofenol (1,0 g, 7,19 mmole), 5-(clorometil)-2-furoato de metilo (1,38 g, 7,90 mmole) e K_2CO_3 anidro (1,19 g, 8,60 mmole) em acetona (30 mL) refluíram durante 8 horas. A mistura reacional foi arrefecida e diluída com água. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado com água e seco ao ar durante a noite para dar origem a 1,81 g (90%) do produto desejado. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,86 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Preparação de 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 4-(4-nitrofenoximetil)-2-metoxi-carbonil-furano foi reduzido para dar origem a 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,15 (d, 1H, J = 3,5

Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,37-6,27 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

7.2.45 Preparação de 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina



Preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina

A uma solução de 6-nitroindazolina (2,0 g, 12,25 mmole) em DMF seco adicionou-se K_2CO_3 anidro (1,84 g, 13,31 mmole) e 2-bromoacetato de metilo (2,04 g, 13,33 mmole). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi rapidamente arrefecida com água e o sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com excesso de água e seco ao ar. O sólido amarelo recolhido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando um sistema solvente com gradiente para dar origem a dois produtos. Recolheu-se o produto desejado (1,12 g, 41%) com elevado valor R_f na TLC em 30% EtOAc:hexanos.

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitro-fenoxi)malonato de dietilo, 1-(Metoxicarbonil)metil-6-nitro-indazolina foi reduzida para dar origem a 6-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,73 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,49 (dd, 1H, J= 1,8 e

8,8 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,34 (s largo, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina

De modo semelhante à preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina, 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitro-indazolina foi preparada por alquilação de 5-nitro-indazolina com 2-bromoacetato de metilo na presença de K_2CO_3. O produto desejado (1,34 g, 46%) com elevado valor R_f na TLC, em 30% EtOAc:hexanos, foi recolhido por purificação cromatográfica em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,75 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Preparação de 5-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 1-(Metoxicarbonil)metil-5-nitro-indazolina foi reduzida para dar origem a 5-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Preparação de 1-(2-etoxicarboniletil)-6-nitroindazolina

De modo semelhante à preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina, 1-(etoxicarbonil)etil-6-nitroindazolina foi preparada por alquilação de 6-nitroindazolina com 3-bromopropionato de etilo na presença de K_2CO_3. O produto desejado (58%) com alto valor R_f na TLC, em 30% EtOAc: Hexanos, foi recolhido por purificação cromatográfica em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,74 (t,

2H, J = 6,4 Hz), 4,09 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Preparação de 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 1-(2-etoxicarboniletil)-6-nitro-indazolina foi reduzida para dar origem a 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,81 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,60 (ap s, 1H), 6,55 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,11 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,52 (s largo, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Preparação de 1-(2-etoxicarboniletil)-5-nitroindazolina

De modo semelhante à preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina, 1-(etoxicarbonil)etil-5-nitroindazolina foi preparada por alquilação de 5-nitroindazolina com 3-bromopropionato de etilo na presença de K_2CO_3. O produto desejado (43%) com elevado valor Rf na TLC, em 30% EtOAc: Hexanos, foi recolhido por purificação cromatográfica em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,70 (d, 1H, J =1,7 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 8,20 (d, 1H, J =1,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,07 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Preparação de 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina

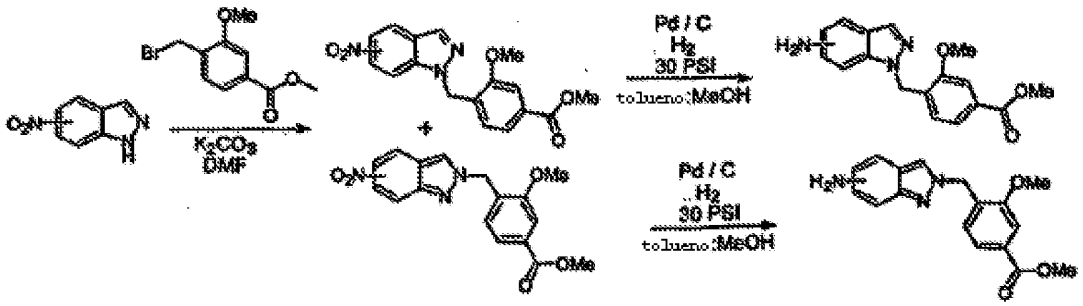
De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 1-(2-etoxicarboniletil)-5-nitro-indazolina foi reduzida para dar origem a 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H),

7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,08 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,02 (s largo, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Preparação de 5-amino-2-metilindazolina

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 2-metil-5-nitroindazolina comercialmente disponível foi reduzida para dar origem a 5-amino-2-metilindazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,13 (s, 3H), 3,85 (s largo, 2H).

7.2.46 Preparação de 3-metoxi-4-(6-nitroindazol-1-il)metil] benzoato de metilo



De modo semelhante à preparação de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitro-indazolina, 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil] benzoato de metilo foi preparado por alquilação de 6-nitroindazolina com (4-bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo na presença de K_2CO_3. O produto desejado (48%) com elevado valor R_f na TLC, em 30% EtOAc:hexanos, foi recolhido por purificação cromatográfica em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,50 (d, 1H, J =1,7 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J =1,8 e 8,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,70 (s, 2H),

3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). Baixo R_f: **3-Metoxi-4-[(6-nitroindazol-2-il)metil]benzoato de metilo:** **^{1}H** NMR ($CDCl_3$): δ 8,68 (s largo, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J =1,8 e 9,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,69 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

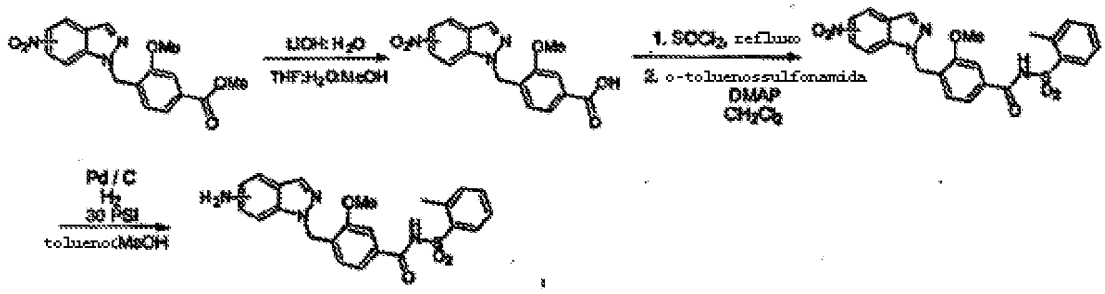
Preparação de 4-[(6-Aminoindazol-1-il)metil]benzoato de metilo

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il) metil]benzoato de metilo foi reduzido para dar origem a 4-[(6-aminoindazol-1-il)metil]benzoato de metilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J =1,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,56 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 6,45 (d, 1H, J =1,2 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s largo, 2H).

Preparação de 4-[(6-Aminoindazol-2-il)metil]benzoato de metilo

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-2-il) metil]benzoato de metilo foi reduzido para dar origem a 4-[(6-aminoindazol-2-il)metil]benzoato de metilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,81 (ap s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,8 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

7.2.47 Preparação de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluil-sulfonamidocarboxi)benzil]indazolina



Preparação de 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolina

A hidrólise com éster de 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il) metil]benzoato de metilo na presença de $LiOH:H_2O$ produziu o ácido correspondente. O ácido (1,65 g, 5,04 mmole) formado deste modo foi convertido no cloreto de ácido por reação com $SOCl_2$ (3,68 mL, 50,45 mmole) à temperatura de refluxo durante 5 horas. A mistura reacional foi arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. Ao concentrado de cloreto de ácido dissolvido em CH_2Cl_2 seco (75 mL) adicionaram-se sucessivamente *o*-toluilbenzeno sulfonamida (0,95 g, 5,54 mmole) e 4-(dimetilamino)piridina (0,67 g, 5,54 mmole) à temperatura ambiente e o sistema foi agitado durante 12 horas. A mistura reacional foi concentrada, foi dissolvida em EtOAc (700 mL) e sucessivamente tratada com 2 N HCl (2 X 100 mL), água (150 mL) e solução salina (100 mL). A manipulação usual e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel deram origem ao produto (1,57 g, 64%). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J =1,2 Hz), 7,46-7,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Preparação de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carbonil)benzil]indazolina

De modo semelhante à redução de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi) malonato de dietilo, 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluil-sulfonamidocarboxi)benzil]indazolina foi reduzida para dar origem a 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi) benzil]indazolina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (dd, 1H, J = 1,2 e 8,2 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,51-6,47 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Preparação de 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-il)metil] benzoato de metilo

De modo semelhante à preparação de 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo, 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo foi preparado por alquilação de 5-nitroindazolina com (4-bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo na presença de K_2CO_3. O produto desejado (47%) com elevado valor R_f na TLC, em 30% EtOAc: Hexanos como eluente, foi recolhido por purificação cromatográfica em coluna de sílica gel. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,73 (d, 1H, J =1,8 Hz), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J =1,8 e 8,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,66 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). Baixo R_f: 3-Metoxi-4-[(5-nitroindazol-2-il)metil] benzoato de metilo.

Preparação de 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolina

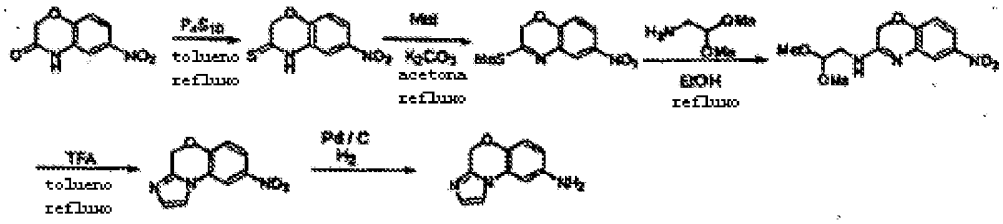
De modo semelhante à preparação de 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina, 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina foi preparado a partir de 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-

il)metil]benzoato de metilo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,81 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 1,8 e 8,8 Hz), 7,87 (dd, 2H, J = 3,6 e 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,2 e 8,2 Hz), 7,33-7,15 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Preparação de 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*O*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolina

De modo semelhante à preparação de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina, 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina foi preparada por redução de 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina. ^{1}H NMR (DMSO-4): δ 7,87 (dd, 1H, J =1,2 e 7,7 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 6,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

7.2.48 Preparação de 8-amino-4*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazina



7.3 Síntese de 2,4-Pirimidinodiaminas

Uma variedade de 2,4-pirimidinodiaminas da invenção foi sintetizada a partir dos materiais de partida e intermediários acima e outros reagentes comercialmente disponíveis. Condições adequadas para sintetizar compostos 2,4-pirimidinodiamina N2,N4-bis-substituídos (condições da reação de "SNAr geral";

Reação de Substituição Aromática Nucleofílica) são exemplificadas com N2,N4-bis(4-etoxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (**R926069**) e N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (**R921218**). Condições adequadas para sintetizar 2,4-pirimidinodiaminas N2,N4-dissubstituídas assimétricas são exemplificadas por N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (**R926210**).

7.3.2 N2,N4-Bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R921218)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,0167 g, 0,1 mmol) e 3-aminofenol (0,033 g, 0,3 mmol) em MeOH: H_2O (1,8:0,2 mL; v/v) foi agitada num tubo selado a 100 °C durante 24 horas (ou 80°C durante 3 dias), foi arrefecida para a temperatura ambiente, diluída com água (15 mL), acidificada com 2 N HCl (pH > 2). Por saturação com cloreto de sódio, foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL), seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido. O resíduo resultante foi filtrado numa almofada de sílica gel (200-400 malha) utilizando CH_2Cl_2 -> 1 >10% MeOH em CH_2Cl_2, para dar origem à N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina desejada (**R921218**). Se a escala reacional for suficientemente grande, o sólido do produto resultante pode ser isolado por filtração. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,73 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,12-6,90 (m, 6H), 6,64 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 6,53 (dd, 1H, J=1,2 e 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 16,12, minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 313 (MH^+).

7.3.4 N2,N4-Bis(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926018)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-

5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-fluoro-4-trifluorometilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-fluoro-4-trifluoro-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J=3 Hz), 7,77 (m, 3H), 7,61 (dt, 1H, J= 4,2 e 3 Hz), 7,20 (t, 1H, 8,7 Hz), 7,12 (t, 1H, J= 9,3 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,82 (s, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ -17505 (s, 3F), -17517 (s, 3F), -17525 (s, F), -17537 (s, F), -46835 (s, 1F); LCMS: tempo de retenção: 32,39 minutos; pureza: 95%, MS (m/e): 453 (MH^+).

7.3.5 N2,N4-Bis(3,4-tetrafluoroetilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926037)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4-tetrafluoroetilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4-tetrafluoro-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,70 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,18 (dd, 2H, J= 2,4 e 6 Hz), 7,07 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 7,00 (1H, s largo), 6,81 (d, 1H, J= 2,7 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -26029 (sept, 8F), -46791 (s, C5-F); LCMS: tempo de retenção: 38,20 minutos; pureza: 85%; MS (m/e): 541 (MH^+).

7.3.6 N2,N4-Bis(3-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926038)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-trifluorometoxianilina reagiram para dar origem a N2,4-bis(3-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,03 (d largo, 1H), 7,62 (s largo, 2H), 7,48 (d largo, 1H), 7,39 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,01 (m, 2H), 6,88 (m, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$):

-16447 (s, 3F), -16459 (s, 3F), -46738 (s, 1F); LCMS: tempo de retenção: 33,77 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 449 (MH^+).

7.3.7 N2,N4-Bis(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926039)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-cloro-3-trifluorometilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (s largo, 1H), 7,89 (d largo, 1H), 7,77 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 7,65 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,49 (d, J= 8,1 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 6,2 Hz), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ -17864 (s, 3F), -17894 (s, 3F), -46550 (s, 1F); LCMS: tempo de retenção: 38,81 minutos; pureza: 75%; MS (m/e): 485 (MH^+).

7.3.8 N2,N4-Bis(3-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926064)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-etoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,96 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,22 (m, 6H), 7,07 (t, 1H, J=1,8 Hz), 6,95 (dt, 1H, J=1,2 e 7,2 Hz), 6,77 (m, 2H), 3,88 (q, 4H, J= 6,3 Hz), 1,33 (dois t, 6H, J= 6,3 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -46175; LCMS: tempo de retenção: 26,86 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.9 N2,N4-Bis(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926339)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-hidroxi-4-metoxilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,82 (d, 1H J= 4 Hz), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,83 (m, 2H) 3,93 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 16,63 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 373 (MH^+).

7.3.10 N2,N4-Bis(4-etoxicarbonilamino-3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926340)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-etoxicarbonilamino-3-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(4-etoxicarbonilamino-3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H J= 4 Hz), 7,67 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J= 8 Hz, J= 4,1 Hz), 7,13 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,2 (m, H), 1,32 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 20,92 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 487 (MH^+).

7.3.11 N2,N4-Bis(-3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiaminadiamina (R926341)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-hidroxi-4-metilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H J= 4 Hz), 7,11 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 2,19 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 20,69 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 341 (MH^+).

7.3.13 N2,N4-Bis(di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiaminadiamina (R909237)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-amino-2,3-di-hidrobenzofurano reagiram para dar origem a N2,N4-bis(di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diaminadiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H J= 4 Hz), 7,22 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 3,22 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 23,80 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 438 (MH^+).

7.3.14 N2,N4-Bis(3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926065)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-metoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,24 (m, 6H), 7,06 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,00 (dt, 1H, J=1,2 Hz), 6,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): δ - 46112; LCMS: tempo de retenção: 23,46 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 341 (MH^+).

7.3.16 N2,N4-Bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926109)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,00 (dd, 1H, J= 3 e 8,1 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 3 e 8 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8,7Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,7 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,24 (m, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ- 47445; LCMS: tempo de retenção: 21,81 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 397 (MH^+).

7.3.17 N2,N4-Bis(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926110)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4-dimetoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,13 (d, 2H, J= 4,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,94 (d, 2H, J= 10,5 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,70 (s, 1H, 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ - 47433; LCMS: tempo de retenção: 19,64 minutos; pureza: 95%; MS (m/e): 401 (MH^+).

7.3.20 N2,N4-Bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926209)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloroanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,08 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,70 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,57 (t, 1H, J=1,2 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,28 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J= 1,8 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 43631; LCMS: tempo de retenção: 28,99 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 349 (M^+).

7.3.22 N2,N4-Bis(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926223)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-fluoroanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H

NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD)): δ 7,81 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,0 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 28,98 minutos; pureza 97%; MS (m/e): 385 (M^+).

7.3.27 N2,N4-Bis[(3-metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926255)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-aminofenoxiacetato de etilo reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(3-metoxicarbonilmetileno-oxi) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,71 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, J=1,2 e 7,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J= 3 Hz), 6,53 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,79 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 21,72 minutos; pureza: 87%; MS (m/e): 457 (MH^+).

7.3.28 N2,4-Bis(3-acetiloxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926387)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-acetoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(3-acetoxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.
Alternativamente, N2,N4-bis[(3-acetoxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina pode ser preparada por acetilação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de acetilo na presença de piridina em CH_2Cl_2. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,00 (s largo, 1H), 7,51-7,25 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 22,14 minutos; pureza, 100%; MS (m/e): 397 (MH^+).

7.3.29 N2,N4-Bis(3-benziloxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926394)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-benziloxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-benziloxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,98 (s largo, 1H), 7,42-6,99 (m, 16H), 6,75 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,71 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,32 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); LCMS: tempo de retenção: 32,56 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 493 (MH^+).

7.3.32 N2,N4-Bis[(4-metoxi-3-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926399)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-metoxi-3-fenilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(4-metoxi-3-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,57 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,47-7,22 (m, 12H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, 9,3 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 29,97 minutos; pureza: 92%; MS (m/e): 493 (MH^+).

7.3.33 N2,N4-Bis[(2-metoxi-5-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926400)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-metoxi-5-fenilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(2-metoxi-5-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,03 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,76 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,28-7,10 (m, 13H), 7,07 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,01 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,58 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): MH^+).

7.3.34 N2,N4-Bis[(2-metoxi-5-metil-4-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926401)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-metoxi-5-metil-4-fenilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(2-metoxi-5-metil-4-fenil) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43-7,24 (m, 9H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,98 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 521 (MH^+).

7.3.35 N2,N4-Bis[(2-metil-5-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926402)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-metil-5-fenilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(2-metil-5-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,84 (d largo, 1H), 7,51-7,20 (m, 16H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,57 minutos; pureza: 87%; MS (m/e): 461 (MH^+).

7.3.36 N2,N4-Bis[(3-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926403)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-fenilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(3-fenil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,82 (t, 1H, J=1,5 Hz), 7,67 (t, 1H,

J=1,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J= 1,2 e 7,2 Hz), 7,42-7,24 (m, 15H); LCMS: tempo de retenção: 32,06 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 433 (MH^+).

7.3.38 N2,N4'-Bis(4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926469)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-hidroxi-3-metilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[(4-hidroxi-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,64 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,11 (t, 2H, J= 9 Hz), 6,70-6,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 46278; LCMS: tempo de retenção: 15,53; pureza: 84%; MS (m/e): 341 (MH^+).

7.3.40 N2,N4-Bis(indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926582)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-aminoindolo reagiram para dar origem a N2,N4-bis(indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,26 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 359 (MH^+).

7.3.42 N2,N4-Bis(3-indazol-6-il)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R926320)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-etoxi-carbonilpirimidina e 6-aminoindazolo reagiram para dar origem a N2,N4-bis(6-indazolil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,76 (s, 1H), 7,73 (d, 2H J= 8,8), 7,54 (m, 4H), 7,36 (d, 2H, J=9,5 Hz), 4,3 (q, 2H,

J= 7,0 Hz), 1,34 (3H, J= 7 Hz); LCMS: tempo de retenção 27,59 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 415 (MH^+).

7.3.43 N2,N4-Bis(3-indazol-7-il)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R926321)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxi-carbonil-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-etoxi-carbonilpirimidina e 7-aminoindazolo reagiram para dar origem a N2,4-bis(7-indazolil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,70 (s, 1H), 7,54 (d, 2H J= 8,4 Hz), 7,37 (m, 6H), 4,3 (q, 2H, J= 7,0 Hz), 1,33 (3H, J= 7 Hz); LCMS: tempo de retenção 23,61 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 415 (MH^+).

7.3.44 N2,N4-Bis[6-(1,4-benzoxazino-3-onil)]-5-etoxi-carbonil-2,4-pirimidinodiamina (R926325)

De modo semelhante a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxi-carbonil-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-etoxi-carbonilpirimidina e 6-amino-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N2,N4-bis[6-(1,4-benzoxazino-3-onil)]-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,66 (s, 1H), 7,21 (dd, 2H J= 8,8 e J= 2,2 Hz), 6,89 (d, 2H J= 8,4 Hz), 4,54 (s, 2H) 4,49 (s, 2H) 4,3 (q, 2H, J= 7,0 Hz), 1,33 (3H, J= 7 Hz); LCMS: tempo de retenção 23,08 minutos; pureza 88 %; MS (m/e): 477 (MH^+).

7.3.63 N2,N4-Bis-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940215)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3,5-dicloro-4-hidroxi-anilina deu origem

a N2,N4-bis-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 21,26 minutos; pureza: 88%; MS (m/e): 450 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,96 (1H, s), 9,59 (1H, s), 9,47 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,22 (1H, d, J= 3,6 Hz), 7,79 (2H, s), 7,74 (2H, s).

7.3.64 N2,N4-Bis-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940216)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-anilina deu origem a N2,N4-bis-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,55 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 410 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,23 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,13 (1H, d, J= 3,6 Hz), 7,59 (2H, t, J= 3,1 Hz), 7,50 (1H, d, J= 2,3 Hz), 7,34 (1H, d, J= 2,3 Hz), 2,27 (3H, s), 2,18 (3H, s).

7.3.65 N2,N4-Bis-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940217)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina com 2,3-dimetil-4-hidroxianilina deu origem a N2,N4-bis-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,07 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 369 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,21 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, d, J= 3,6 Hz), 6,94 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,85 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,58 (1H, d, J= 8,5 Hz), 2,12 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,94 (3H, s).

7.3.67 N2,N4-Bis(3-isopropilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina R940297

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis-(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-isopropilanilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis-(3-isopropilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 29,58 minutos; Pureza: 98 %; MS (m/e): 365 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,5 (1H, s), 10,34 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 5,1 Hz), 7,62 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,43 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,37 (2H, m), 7,29 (1H, t, J= 8,1 Hz), 7,19 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J= 7,8 Hz), 2,88 (2H, m), 1,25 (6H, d, J= 7,2 Hz), 1,201 (6H, d, J= 7,2 Hz).

7.3.68 N2,N4-Bis(3,4,5-trimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926688)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4,5-trimetoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.
LCMS: tempo de retenção: 19,55 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 461 (MH^+).

7.3.71 N2,N4-Bis(indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926594)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-aminoindolo reagiram para dar origem a N2,N4-bis(indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,39 minutos; pureza: 85%; MS (m/e): 359 (MH^+).

7.3.72 N2,N4-Bis(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926604)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a N2,N4-bis(2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,3 (s largo, 1H), 10,05 (s largo, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77-7,49 (m, 5H), 7,36 (s largo, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

7.3.74 N2,N4-Bis(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926616)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-etoxicarbonil-5-indoloamina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,83 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49-7,22 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,29 (q, 4H, J= 7,2 Hz), 1,32 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 24,74 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 503 (MH^{+}).

7.3.75 N2,N4-Bis(cumarin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926617)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-aminocumarina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(cumarin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,17 (d, 2H, J= 3,6 Hz), 7,97-7,74 (m, 5H), 7,40 (1H, d, J= 8,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,50 (d, 1H, J= 10,2

Hz), 6,40 (d, 1H, J= 9,3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 19,05 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 417 (MH^+).

7.3.76 N2,N4-Bis(4-metoximetil)cumarin-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926620)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 7-amino-4-metoximetilcumarina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(cumarin-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,38 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 3 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,77-7,50 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); LCMS: MS (m/e): 505 (MH^+).

7.3.77 N2,N4-Bis(3-(hidroximetil)fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R925757)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e álcool 3-aminobenzílico reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-(hidroximetil)fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,90 (d, 1H, J=3,3 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J=6,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J= 6,0), 7,47 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,22 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J= 6,9), 6,97 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 4,63 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 15,36 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 342 (MH^+).

7.3.83 N2,N4-Bis(3,4-metilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R925776)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3,4-metilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-

bis(3,4-metilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,86 (s largo, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (dd, 2H, J= 2,1 e 8,1 Hz), 6,80 (dd, 2H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 6,73 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 5,97 (s, 2H), 5,92 (s, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47591; LCMS: tempo de retenção: 21,74 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.87 N2,N4-Bis(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926675)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,53 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,20 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47862; LCMS: tempo de retenção: 17,89 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 382 (MH^+).

7.3.88 N2,N4-Bis[3-cloro-4-(etoxicarbonilmetileno-oxi) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926676)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-(etoxicarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[3-cloro-4-(etoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (s largo, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J=3,0 e 9,3 Hz), 7,26 (dd, 1H, J=2,7 e 9,3 Hz), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,69 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 4,71 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 6H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47274; LCMS: tempo de retenção: 27,51 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 553 (M^+).

7.3.89 N2,N4-Bis(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926681)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-fluoro-4-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,83 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,22 (dq, 1H), 7,03 (dq, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 390060, - 39165, - 47835; LCMS: tempo de retenção: 15,27 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 349 (MH^+).

7.3.90 N2,N4-Bis(3-acetamidofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926682)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-aminoacetanilida reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-acetamidofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,24 (s largo, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,91 (s largo, 1H), 7,68 (s largo, 1H), 7,43 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 15,10 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 395 (MH^+).

7.3.91 N2,N4-Bis(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926683)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-fluoro-4-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-

bis(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, J= 2,4 e 12,3 Hz), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H, J=1,8 e 8,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,52 minutos; pureza 99 %; MS (m/e): 349 (MH^+).

7.3.101 N2,N4-Bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-ciano-2,4-pirimidinodiamina (R925773)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-cianopirimidina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-ciano-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,69 (s largo, 1H), 9,28 (s largo, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,65 (s largo, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,16 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 24,42 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 404 (MH^+).

7.3.102 N2,N4-Bis(3-hidroxifenil)-5-ciano-2,4-pirimidinodiamina (R925774)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-cianopirimidina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-hidroxifenil-5-ciano-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,73 (s largo, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,33 (s largo, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,11 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 6,37 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz); LCMS: tempo de retenção: 19,71 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 320 (MH^+).

7.3.104 R935192: N2,N4-Bis(1-metil-indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-pirimidina e 1-metil-5-aminoindazolo reagiram para produzir N2,N4-bis(1-metil-indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,65 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J= 9,4 Hz), 7,69-7,54 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J= 1,7 e 9,4 Hz), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 16,86 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 389 (MH^+).

7.3.105 R935205: N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina e 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina reagiram para produzir N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,17 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 17,80 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 505 (MH^+).

7.3.106 R935211: N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina reagiram para produzir N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 17,06 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 505 (MH^+).

7.3.107 R935188: N2,N4-Bis(indazolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina e 6-aminoindazolina reagiram para produzir N2,N4-bis(indazolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,54 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,17 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 361 (MH^+).

7.3.108 R935189: N2,N4-Bis(indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-aminoindazolo reagiram para produzir N2,N4-bis(indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,52 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=1,7 e 8,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 14,33 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 361 (MH^+).

7.3.121 R935075: N2,N4-Bis[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-(3-aminofenoxi)etanol reagiram para produzir N2,N4-bis[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,50 (s largo, 1H), 9,35 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,26-7,19 (m, 4H),7,10 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 6,65 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 6,50 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 5,0 (s largo, 2H), 3,91 (t, 2H, J= 5,2 Hz), 3,85 (t, 2H, J= 5,2 Hz), 3,68 (qt, 2H, J= 5,2 Hz), 3,66 (qt, 2H, J= 5,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,76 minutos; pureza: 97%; MS (*m*/*e*): 401 (MH^+).

7.3.122 R935076: N2,N4-Bis[3-(2-metoxietil)oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(2-metoxietoxi)anilina reagiram para produzir N2,N4-bis[3-(2-metoxietil)oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 7,36 (t, 1H, J= 1,7 Hz), 7,28 (t, 1H J= 1,7 Hz), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,98 (s largo, 1H), 6,75 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,70 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,2 Hz), 6,58 (dd, 1H, J=1,7 e 8,2 Hz), 4,08-4,03 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 21,01 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 429 (MH^+).

7.3.123 R935077: N2,N4-Bis(5-hidroxi-2-isopropilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 3-amino-4-isopropil-fenol e

2,4-dicloro-5-fluoropirimidina reagiram para produzir N2,N4-bis(5-hidroxi-2-isopropilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,79 (s largo, 1H), 7,64 (s largo, 1H), 7,13 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J= 2,3 e 8,7 Hz), 6,57 (d, 1H, J= 2,3 e 8,7 Hz), 2,96 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, J= 7,0 Hz), 1,13 (dd, 6H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 24,27 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 397 (MH^+).

7.3.124 R935114: N2,N4-Bis(3-metoxicarbonilmetilenofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-(metoxicarbonilmetileno)anilina reagiram para produzir a N2,N4-bis(3-metoxicarbonil-metilenofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina desejada. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,23 (s largo, 1H), 10,05 (s largo, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,51 (s largo, 1H), 7,46 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,33 (s largo, 1H), 7,29 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,20 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 2H); LCMS: tempo de retenção: 21,74 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 425 (MH^+).

7.3.125 R935162: N2,N4-Bis(3,4-propilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e (3,4-propilenodioxi)anilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3,4-propilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,18 (s, 1H), 9,07 (s,

1H), 8,03 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,18 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 4,11-3,98 (m, 8H), 2,09-2,01 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 21,40 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 425 (MH^+).

7.3.126 R935163: N2,N4-Bis(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-fluoroanilina reagiram para produzir N2,N4-bis(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,58 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,38 (t, 1H, J= 8,8 Hz), 7,26 (t, 1H, J= 8,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 27,83 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 386 (MH^+).

7.3.133 N2,N4-Bis(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945041)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a partir de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico (458 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) obteve-se N2,N4-bis(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (235 mg, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 6,76 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J= 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 3 H), 8,02 (d, J= 3,9 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H, NH), 9,28 (s, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ -165,79; LC: 16,02 minutos, 86,82%; MS (m/z): 400,94 (MH^+).

7.3.138 N2,N4-Bis(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2,4-pirimidinodiamina (R925863)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,82 (s largo, 1H), 8,88 (s largo, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 6,38 (d, 1H, J= 8,1 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 16979; LCMS: tempo de retenção: 19,04 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 363 (MH^+).

7.3.140 N2,N4-Bis(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926623)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2,5-dimetil-4-hidroxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-bis(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,63 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,64 (1H), 6,54 (s, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): -48488; LCMS: tempo de retenção: 18,28; pureza; 94%; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.141 N2,N4-Bis(3-sódiofenoxi)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926461)

A reação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com 2 equivalentes de metóxido de sódio em metanol seguida de remoção do solvente deu origem ao composto requerido, N2,N4-bis(3-sódiofenoxi)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7,65 (d largo, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J= 1,2 e 6,3 Hz), 6,31 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 6,23 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz);

^{19}F NMR (D_2O): -47016; LCMS: tempo de retenção: 15,68 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 313 (MH^+).

7.3.142 N2,N4-Bis(3-cianofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945051)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 3-aminobenzonitrilo (177 mg, 1,5 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,3 mmol) deram origem a N2,N4-bis(3-cianofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (75 mg, 76%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 7,33 (dt, J= 1,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,46-7,52 (m, 2 H), 7,59 (t, J= 7,8 Hz, 1 H), 7,90 (ddd, J= 0,9, 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J= 1,2, 2,4 e 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (d, J= 3,3 Hz, 1 H), 8,31 (m, 1H), 8,35 (t, J= 2,1 Hz, 1 H), 8,98 (largo, 1 H, NH), 9,02 (largo, 1 H, NH), ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 165,80; LCMS: 24,64 minutos; pureza: 98,02%; MS (m/e): 331,01 (MH^+).

7.3.145 N2,N4-Bis(3-hidroxi-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945038)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-hidroxi-2-metilanilina (369 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deu origem a N2,N4-bis(3-hidroxi-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (180 mg, 88%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 2,14 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 6,61 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,78 (t, J= 8,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J= 7,8 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J= 3,9, 8,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,32 (largo, 1 H, NH), 8,57 (largo, 1H, NH); LCMS: tempo de retenção: 16,51 minutos; pureza: 90,47%; MS (m/e): 341,07 (MH^+).

7.3.146 N2,N4-Bis(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R950160)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (4,7 g, 28,1 mmol) foi dissolvido numa mistura de MeOH (150 mL) e H_2O (15 mL), adicionou-se 3-nitroanilina (15,5 g, 112 mmol) e a mistura refluiu durante 20 horas (100 °C, temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22°C e foi filtrada. O resíduo foi lavado cuidadosamente com 200 mL de MeOH-H_2O (1:1; v/v) e foi seco sob vácuo para dar origem a 7,89 g (76%) de N2,N4-bis(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina na forma de cristais amarelos. ^{1}H NMR (DMSO-d6 + D_2O): δ 8,63 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 8,41 Hz), 7,88 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 371,30 (M^+, 100).

7.3.147 N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R921302)

N2,N4-Bis(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (4,0 g, 10,8 mmol) e Pd/C 10% (1,2 g, teor de água 50%) foram suspensos em 300 mL de EtOH-10% HCl aquoso (1:1) e hidrogenados num aparato Parr durante 6 horas (22°C, 50 psi). A suspensão foi filtrada em celite e cuidadosamente lavada com 20 mL de DMF-H_2O (1:1; v/v), seguido de 50 mL de H_2O. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida para dar origem a um óleo amarelo claro, que foi triturado com MeOH para dar origem ao produto na forma de agulhas brancas finas. O precipitado foi removido por filtração e lavado com MeOH, seguido de Et_2O. Os cristais remanescentes foram secos sob vácuo para dar origem a 4,00 g de material puro (100%), determinado por LCMS. Obteve-se a amina livre por adição de 10 mL de 1 N NaOH a uma solução de 1 g de sal de HCl em 5 mL de

H_2O. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O e seco sob vácuo durante 24 horas para dar origem a N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (770 mg) na forma de um sólido branco. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,31 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 7,21 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,08 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,99 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,88 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,34 (m, 1H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 311,07 (M^+, 100).

7.3.149 N2,N4-Bis[3-(dimetilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950182)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,30 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (0,3 mL) e H_2O (0,03 mL). Adicionou-se N,N-3-dimetildiaminoanilina (163 mg, 1,2 mmol) e a mistura refluiu durante 24 horas (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 2:1) para dar origem a N2,N4-bis[3-(dimetilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS pureza: 99,0%; MS (m/e): 367,13 (M^+, 100).

7.3.151 N2,N4-Bis(3-amino-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950129)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,30 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 3-amino-4-metilanilina (146 mg, 1,2 mmol) e a mistura refluiu durante 20 horas (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 2:1) para dar origem a N2,N4-bis(3-amino-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,11 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,98 (s largo, 1H) (7,68 (dd, 1H, J= 2,4, 8,1 Hz), 7,40-7,55 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 95,0%; MS (m/e): 338,66 (M^+, 70).

7.3.153 N2,N4-Bis(4-benziloxi-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950090)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,30 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 4-benziloxi-3-trifluorometilanilina (481 mg, 1,8 mmol) e a mistura refluiu durante 2 dias (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2,N4-bis(4-benziloxi-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38-7,64 (m, 5H), 6,94-7,14 (m, 11H), 6,44-6,73 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 4,79 (s, 2H); LCMS pureza: 94,7%; MS (m/e): 628,93 (M^+, 100).

7.3.154 N2,N4-Bis(3-ciano-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950092)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,30 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 3-ciano-4-hidroxianilina (241 mg, 1,8 mmol) e a mistura refluiu durante 2 dias (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2,N4-bis(4-hidroxi-3-cianofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H, J= 3,5 Hz),

7,82 (d, H, J= 3,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,71 (dd, 1H, J= 3,0, 8,8 Hz), 7,54 (dd, J= 3,0, 8,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J= 8,8 Hz); LCMS: pureza: 97,2%; MS (m/e): 362,98 (M^+, 100).

7.3.155 N2,N4-Bis[3-metilsulfonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950100)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,3 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 3-metilsulfonilaminoanilina (300 mg, 1,5 mmol) e a mistura refluiu durante 24 horas (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2,N4-bis[3-metilsulfonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 8,01 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,46-7,68 (m, 4H), 7,49 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 7,13 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,89 (dd, 1H, J= 2,4, 8,2 Hz), 6,72 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); LCMS: pureza: 97,2%; MS (m/e): 466,89 (M^+, 100).

7.3.156 N2,N4-Bis[3-(tert-butoxicarbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950108)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (75 mg, 0,45 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (2 mL) e H_2O (0,2 mL). Adicionou-se 3-tert-butoxicarbonilaminoanilina (374 mg, 1,8 mmol) e a mistura refluiu durante 40 horas (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2,N4-bis[3-(tert-butoxicarbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 7,96

(d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,83 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); LCMS: pureza: 93,2%; MS (m/e): 511,06 (M^+, 100).

7.3.158 N2,N4-Bis[2-[2-(metilamino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950170)

N2,N4-Bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (10 mg, 0,02 mmol) foi dissolvida em EtOH. A este sistema adicionou-se N-metil-1,2-aminoetano (0,1 mL : 0,1 mL) e a mistura refluiu durante 3 dias (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi diluída com água e filtrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 2:1) para dar origem a N2,N4-bis[2-[2-(metilamino) etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,35-7,68 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS: pureza: 84,2%; MS (m/e): 561,08 (M^+, 100).

7.3.159 N2,N4-Bis[2-(2-hidroxietilenoaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950167)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 2-aminoetanol reagiram para preparar N2,N4-bis[2-(2-hidroxietilenoamino-carbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,22 minutos; pureza: 95,7%; MS (m/e): 535,01 (MH^+).

7.3.160 N2,N4-Bis[2-(2-aminoetilenoaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950168)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1,2-diaminoetano reagiram para preparar N2,N4-bis[2-(2-aminoetilenoamino-carbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,15 minutos; pureza: 95,8%; MS (m/e): 532,99 (MH^+).

7.3.161 N2,N4-Bis[2-(2-(N-benzilamino)etilenoamino-carbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950169)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N-benzil-1,2-diaminoetano reagiram para preparar N2,N4-bis[2-(2-(N-benzilamino)etilenoaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,15 minutos; pureza: 95,8%; MS (m/e): 713,10 (MH^+).

7.3.162 N2,N4-Bis[2-(N-morfolinocarbonil)benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950172)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzo-furano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e morfolina reagiram para dar origem a N2,N4-bis[2-(N-morfolino-carbonil)benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 8,13 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,03 (d, 1H,

J= 3,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, J= 2,4, 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,49 (dd, 1H, J= 2,4, 8,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 18,04 minutos; pureza: 83,2%; MS (m/e): 587,04 (MM^+).

7.3.163 N2,N4-Bis[2-(2-N-morfolinoetilenoaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950173)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis[2-[2-(metil-amino)etilenoaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N-(2-aminoetileno-amino)morfolina reagiram para preparar N2,N4-bis[2-(2-N-morfolinoetilenoaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6 + CD_3C)D): δ 8,16 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J= 1,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J= 6,3 Hz), 2,28 (t, 2H, J= 6,3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 12,85 minutos; pureza: 93,8%; MS (m/e): 673,35 (MH^+).

7.3.164 N2,N4-Bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950135).

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 3-amino-4-nitroanilina (184 mg, 1,2 mmol) e a mistura refluiu durante 3 dias (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 2:1) para dar origem a N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 8,21 (d, 1H, J=

2,9 Hz), 7,89 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,3, 9,4 Hz); LCMS: pureza: 91,1%; MS (m/e): 401,00 (M^+, 100).

7.3.165 N2,N4-Bis(3-amino-2,4-difluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950138)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-2,4-difluoroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-2,4-difluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,98 minutos; pureza: 91,7%; MS (m/e): 382,97 (MH^+).

7.3.166 N2,N4-Bis(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950139)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-cloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-4-etoxianilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,29 minutos; pureza: 93,4%; MS (m/e): 399,09 (MH^+).

7.3.167 N2,N4-Bis(3-amino-5-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950134)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-5-metoxicarbonilanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-5-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,72 minutos; pureza: 93,8%; MS (m/e): 427,02 (MH^+).

7.3.168 N2,N4-Bis(3-amino-5-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950140)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-5-trifluorometilanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-5-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,35 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 446,92 (MH^+).

7.3.169 N2,N4-Bis(3-amino-5-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950141)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-5-cloroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-5-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,25 minutos; pureza: 99,3%; MS (m/e): 378,91 (MH^+).

7.3.170 N2,N4-Bis(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950093)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-hidroxi-3-trifluorometilanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(4-hidroxi-3-trifluoro-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,06 minutos; pureza: 99,1%; MS (m/e): 448,88 (MH^+).

7.3.171 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950107)

N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina foi

tratada com 2 equivalentes de HCl em dioxano. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para dar origem ao sal de cloreto de hidrogénio de N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 9,74 minutos; pureza: 91,3%; MS (m/e): 311,06 (MH^+).

7.3.179 N2,N4-Bis[3-amino-4-(N-fenilamino)-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950125)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-4-(N-fenilamino)anilina reagiram para preparar N2,N4-bis[3-amino-4-(N-fenilamino)-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,67 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 476,36 (MH^+).

7.3.181 N2,N4-Bis(5-amino-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950157)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-amino-2-metilanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(5-amino-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 10,61 minutos; pureza: 83,4%; MS (m/e): 339,13 (MH^+).

7.3.182 N2,N4-Bis(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950158)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 5-amino-2-fluoroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,48 minutos; pureza: 95,6%; MS (m/e): 347,04 (MH^+).

7.3.183 N2,N4-Bis(3-amino-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950159)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-amino-4-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-amino-4-fluoroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(3-amino-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,74 minutos; pureza: 95,6%; MS (m/e): 347,29 (MH^+).

7.3.184 N2,N4-Bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950146)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina (33 mg, 0,2 mmol) foi dissolvida numa mistura de MeOH (1 mL) e H_2O (0,1 mL). Adicionou-se 2-metil-5-nitroanilina (122 mg, 0,8 mmol) e a mistura refluiu durante 2 dias (70 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2,N4-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 8,31 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,91 (dd, 1H, J= 2,3, 8,2 Hz), 7,65 (dd, 1H, J= 2,9, 8,8 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LCMS pureza: 87,4%; MS (m/e): 399,20 (M^+, 100).

7.3.185 N2,N4-Bis(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950147)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(2-metil-5-

nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-fluoro-5-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 31,07 minutos; pureza: 93,6%; MS (m/e): 407,14 (MH^+).

7.3.186 N2,N4-Bis(4-fluoro-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950148)

De modo semelhante à preparação de N2,14-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-fluoro-3-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(4-fluoro-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 27,17 minutos; pureza: 94,3%; MS (m/e): 406,96 (MH^+).

7.3.187 N2,N4-Bis(4-metil-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950144)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-fluoropirimidina e 4-metil-3-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(4-metil-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 27,40 minutos; pureza: 96,6%; MS (m/e): 399,00 (MH^+).

7.3.188 N2,N4-Bis(4-cloro-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950149)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-cloro-3-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-

pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 35,63 minutos; pureza: 98,9%; MS (m/e): 439,09 (MH^+).

7.3.189 N2,N4-Bis(2-hidroxietilenoamino-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950150)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-hidroxietilenoamino-5-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(2-hidroxietilenofluoro-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,90 minutos; pureza: 97,8%; MS (m/e): 489,19 (MH^+).

7.3.190 N2,N4-Bis(2-metoxi-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950151)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(2-metil-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-metoxi-5-nitroanilina reagiram para preparar N2,N4-bis(2-metoxi-5-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 31,46 minutos; pureza: 95,9%; MS (m/e): 431,22 (MH^+).

7.3.196 N2,N4-Bis[3-(N-isopropil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950166)

N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, acetona e cianoboro-hidreto de sódio reagiram em conjunto para dar origem a N2,N4-bis[3-(N-isopropil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,07 minutos; pureza: 90,3%; MS (m/e): 395,14 (MH^+).

7.3.197 N2,N4-Bis[3-N-(2-hidroxi-1-metiletil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950171)

N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 1-hidroxiacetona e cianoboro-hidreto de sódio reagiram para dar origem a N2,N4-bis[3-N-(2-hidroxi-1-metiletil)amino-fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,97 minutos; pureza: 79,01 %; MS (m/e): 427,12 (MH^+).

7.3.198 N2,N4-Bis(3-tert-butoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950177)

N2,N4-Bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e bromoacetato de tert-butilo reagiram em conjunto para dar origem a N2,N4-bis(3-tert-butoxicarbonilmetilenoamino-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 29,34 minutos; pureza: 97,2%; MS (m/e): 427,07 (MH^+).

7.3.199 N4-(3-Aminofenil)-N2-(3-tert-butoxicarbonil-metilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950178)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina e bromoacetato de tert-butilo reagiram em conjunto para dar origem a N4-(3-aminofenil)-N2-(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,33 minutos; pureza: 94,5%; MS (m/e): 369,09 (MH^+).

7.3.200 N2-(3-Aminofenil)-N4-(3-tert-butoxicarbonil-metilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950179)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-

diamina e bromoacetato de tert-butilo reagiram em conjunto para dar origem a N2-(3-aminofenil)-N4-(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,82 minutos; pureza: 85,8%; MS (m/e): 369,11 (MH^+).

7.3.201 N2,N4-Bis(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950184)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e bromoacetato de etilo reagiram em conjunto para dar origem a N2,N4-bis(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,41 minutos; pureza: 96,3%; MS (m/e): 483,08 (MH^+).

7.3.203 N2-(3-Aminofenil)-N4-(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N4-(3-Aminofenil)-N2-(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950180)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1-bromo-2-hidroxietano reagiram em conjunto para dar origem a uma mistura inseparável de N2-(3-aminofenil)-N4-(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N4-(3-aminofenil)-N2-(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 9,84 minutos; pureza: 89,5%; MS (m/e): 355,10 (MH^+).

7.3.204 N2,N4-Bis(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950181)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1-bromo-2-hidroxietano reagiram em conjunto para dar origem a N2,N4-bis(3-hidroxietilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,46 minutos; pureza: 83,3%; MS (m/e): 399,12 (MH^+).

7.3.205 N2,N4-Bis[3-(N-benziloxietilenoamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950174)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1-benziloxi-2-bromoetano reagiram em conjunto para dar origem a N2,N4-bis[3-(N-benziloxietilenoamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 32,92 minutos; MS (m/e): 579,17 (MH^+).

7.3.206 N2-(3-Aminofenil)-N4-[3-(N-benziloxietilenoamino) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950175)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1-benziloxi-2-bromoetano reagiram em conjunto para dar origem a N2-(3-aminofenil)-N4-[3-(N-benziloxietilenoamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,79 minutos; MS (m/e): 445,11 (MH^+).

7.3.207 N4-(3-Aminofenil)-N2-[3-(N-benziloxietilenoamino) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950176)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-tert-butoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 1-benziloxi-2-bromoetano reagiram em conjunto para dar origem a N4-(3-aminofenil)-N2-[3-(N-benziloxietilenoamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,64 minutos; MS (m/e): 445,13 (MH^+).

7.3.208 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926210)

A uma solução de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (0,028 g, 0,1 mmol) em MeOH: H_2O (1,8: 0,2 mL) adicionou-se 3-hidroxianilina (0,033 g, 0,3 mmol) e o sistema foi aquecido num tubo selado a 100 °C durante 24 horas. A reação resultante foi diluída com H_2O (10 mL), foi acidificada com 2 N HCl (pH > 2) e saturada e o sólido resultante foi filtrado para dar origem ao produto desejado, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil))-2,4-pirimidinodiamina (R926210). A purificação pode ser realizada por filtração numa almofada de sílica gel utilizando 1-5% MeOH em CH_2Cl_2 ou por cristalização utilizando um sistema solvente apropriado. ^1H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD): δ 7,76 (s largo, 1H), 7,30 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,89 (dd, 2H, J= 2,4 e 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 4,22 (m, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD): - 47196; LCMS: tempo de retenção: 19,55 minutos; pureza: 95%; MS (m/e): 355 (MH^+).

Nota: Quando o substrato possui funções éster de etilo, butilo, benzilo etc., e a reação é realizada em metanol como solvente, foi observada esterificação cruzada para produzir éster de metilo.

7.3.209 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R925758)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,78 (s largo, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 6,94 (s largo, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47438; LCMS: tempo de retenção: 17,73 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.210 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R925760)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (s largo, 1H), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,36 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J= 2,1), 6,87 (dd, 1H, J= 2,7 e 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 4,7466; LCMS: tempo de retenção: 17,86 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.215 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R925796)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,30 (s, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J= 9,0), 6,46 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz), 4,18-4,12 (m, 4H); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 46594; LCMS: tempo de retenção: 18,43 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 355 (MH^+).

7.3.218 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926690)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,68 (s largo, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,27 (s largo, 1H), 7,10 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,21 (s, 4H), 3,88 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 23,22 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.219 5-Fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926704)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(isopropoxi)fenil]-4-

pirimidinoamina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J=2,4 e 8,7 Hz), 7,14 (s largo, 1H), 6,90 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 6,70 (s largo, 1H), 4,56 (2q, 1H, J= 5,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 25,52 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.221 N2-[4-(2-N,N-Dimetilamino)etoxifenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909236)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]-4-pirimidinoamina e 4-(2-N,N-dimetilamino)etoxianilina reagiram para dar origem a N2-[4-(2-N,N-dimetilamino)etoxifenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,80 (d, 1H J= 4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J= 6,8 Hz, 2,7 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,55 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 12,74 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 384 (MH^+).

7.3.222 N2-(1,4-Benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909238)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]-4-pirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazin-3-ona reagiram para dar origem a N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H J= 4 Hz), 7,17 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,58 (m, 1H) 4,52 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,18 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 368 (MH^+).

7.3.223 N2-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909241)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,82 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,15 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,52 (m, 2H, 6,52 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,37 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção 17,42 minutos; pureza: 95%; MS (m/e): 354 (MH^+).

7.3.224 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909242)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,2 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J= 7 Hz); LCMS: tempo de retenção 22,6 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 439 (MH^+).

7.3.225 N2-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909243)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-

N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,83 (d, 1H, J=4 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 17,24; pureza: 96%; MS (m/e): 354 (MH^+).

7.3.226 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909245)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3,5-dimetoxianilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NM_R (DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J= 4 Hz), 6,80 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,02 (m, 2FD, 3,65 (s, 6H), 3,31 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 22,38 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 398 (MH^+).

7.3.227 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909246)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-*tert*-butilanilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,3 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,2 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 26,64 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 508 (MH^+).

7.3.229 N2-(2,3-Di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909250)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-

(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]-4-pirimidinoamina e 5-amino-2,3-di-hidrobenzofurano reagiram para dar origem a N2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,15 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 19,39 minutos; MS (m/e): 338 (MH^+).

7.3.230 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909255)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-cloro-4-hidroxi-5-metilanilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 7,89 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,05 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 402 (MH^+).

7.3.231 5-Fluoro-N2-(2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926706)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina e 5-amino-2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil) benzofurano reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1H, J=

3,0 Hz), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,87 (d, 2H, J=9,6 Hz), 6,80 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,63 (d, 1H, J=2,4 Hz), 5,21 (dd, 1H, J= 6,3 e 10,5 Hz), 4,53 (2q, 1H, J= 5,7 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J=10,5 e 15,9 Hz), 3,35 (dd, 1H, J= 6,3 e 15,9 Hz), 1,34 (d, 6H, J= 5,7 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47664; LCMS: tempo de retenção: 23,78 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 439 (MH^+).

7.3.234 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[4-[2-(N-morfolino) etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926710).

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[4-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,84 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,09 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,93 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 6,40 (dt, 1H, J=1,8 e 7,5 Hz), 4,15 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 2,63-2,59 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 1,16 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 426 (MH^+).

7.3.235 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926711)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Hz),

7,56 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,91 (d, 2H, J=9,6 Hz), 6,86 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 6,67 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,23-4,18 (m, 4H), 4,14 (t, 3H, J= 5,4 Hz), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,82 (t, 3H, J= 5,4 Hz), 2,64-2,59 (m, 4H); ^{19}F NMR (CDCl3): 47914; LCMS: tempo de retenção: 15,97 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 468 (MH^+).

7.3.238 N2-(4-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926719)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-*tert*-butilfenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano reagiram para dar origem a N2-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 10,16 (s largo, 1H), 9,84 (s largo, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,13 (dd, 1H, J=1,8 e 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,35 (dd, 1 H, J= 6,6 e 10,5 Hz), 3,52 (dd, 1H, J=10,5 e 16,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J= 6,6 e 16,5 Hz), 1,27 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 26,52 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.244 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926743)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-metil-3-fenil-4-isoxazolamina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-

fenil-5-metilisoxazol-4-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,90 minutos; pureza, 96 %; MS (m/e): 420 (MH^+).

7.3.245 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926744)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3,5-dimetil-4-isoxazolamina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,89 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 358 (MH^+).

7.3.246 N2-[2-(Etoxicarbonilmetilenotio)piridin-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926727)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-2-(etoxicarbonilmetilenotio) piridina reagiram para dar origem a N2-[2-(etoxicarbonilmetilenotio)piridin-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 4,22 (s largo, 4H), 4,07 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,95 (s, 2H), 1,14 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 21,60 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 458 (MH^+).

7.3.247 N2-[2-(Etoxicarbonilmetileno-oxi)piridin-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926740)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-2-(etoxicarbonilmetileno-oxi) piridina reagiram para dar origem a N2-[2-(etoxicarbonil-metileno-oxi)piridin-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,54 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,54 (dd, 1H, J= 2,7 e 10,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,10 (dd, 1H, J=1,8 e 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,40 (d, 1H, J= 9,9 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,20 (s largo, 4H), 4,10 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,18 (t, 2H, J= 7,2 Hz).

7.3.251 (R935172): N4-[4-[Etoxicarbonil(dimetil)metil] fenil]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para produzir N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil] fenil]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, J=2,1 e 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 24,51 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 453 (MH^+).

7.3.252 (R935173): N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluor-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etileno-

dioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil) fenil]-pirimidino-2,4-diamina, N4-[4-[etoxicarbonil (dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, J= 2,9 e 8,8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,65 (t, 1H, J =5,3 Hz), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,39 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 1,20 (s, 6H), 8,9 Hz). LCMS: tempo de retenção: 19,52 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 411 (MH^+).

7.3.254 R935185: 5-Fluoro-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-[3-(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 6,43 (dd, 1H, J=2,3 e 8,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,11-4,04 (ap q, 4H, J=5,3 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,06 (q, 2H, J= 5,3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 20,57 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 441 (MH^+).

7.3.255 R935187: N4-[3-(1-Bis(etoxicarbonil)etoxi)fenil]-5-fluoro-N2-[4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-

dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-[1-bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina reagiram para dar origem a N4-[3-(1-bis(etiloxicarbonil) etoxi)fenil]-5-fluoro-N2-[4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,08 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=4,7 Hz), 7,55 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,15 (d 1H, J= 8,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,91 (d, 2H, J= 8,8, Hz), 6,51 (dd, 1H, J=1,7 e 8,3 Hz), 4,56 (q, 1H, J= 5,8 Hz), 4,19 (qt, 4H, J= 7,0 Hz), 1,61 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J= 5,8 Hz), 1,14 (t, 6H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,23 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 527 (MH^+).

7.3.256 R935190: N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina.

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 6-aminoindazolo reagiram para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,33-7,31 (m 1H), 7,24 (dd, 2H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 6,79 (d, J=8,8 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 17,66 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 379 (MH^+).

7.3.257 R935191: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 5-

aminoindazolo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}NMR (DMSO-d6): δ 9,74 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,1 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,52 (dd, 1H, J=2,3 e 8,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,27 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 337 (MH^+).

7.3.258 R935193: N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolo reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,42 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 5,2 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,86 (ap s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,38, (dd, 1H, J= 2,3 e 9,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,09 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H), 4,02 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,09 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 393 (MH^+).

7.3.259 R935194: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 1-metil-5-aminoindazolo para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 10,56 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 5,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J=1,7 Hz), 7,92 (s,

1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 7,10 (m largo, 3H), 6,66 (td, 1H, J= 1,7 e 7,0 Hz), 4,01 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 16,62 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 351 (MH^+).

7.3.260 R935197: 5-Fluoro-N2-(indazolino-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-aminoindazolina para produzir 5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 4,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=9,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=1,7 e 9,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J=9,8 Hz), 4,55 (q, 1H, J= 5,8 Hz), 1,24 (d, 6H, J= 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,96 minutos; pureza: 100%; MS* (*m/e*): 379 (MH^+).

7.3.261 R935198: N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N1-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-4-pirimidino-amina e 5-aminoindazolo reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,6 Hz), 7,94 (ap s, 2H), 7,47 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,13 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 16,17 minutos; pureza, 99%; MS (*m/e*): 379 (MH^+).

7.3.262 R935199: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,6 Hz), 8,06 (s, 1H); 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=1,7 e 8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J= 1,1 e 8,2 Hz). LCMS: tempo de retenção: 13,79 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 337 (MH^+).

7.3.264 R935204: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolino-5-il)-4-pirimidino-amina e 3-aminofenol reagiram para produzir 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 15,55 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 351 (MH^+).

7.3.265 R935207: N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-metoxicarbonil-fur-4-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina

reagiu com 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-metoxicarbonil-fur-4-il)etileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}NMR (DMSO-d6): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,4 Hz), 7,37-7,10 (m, 6H), 6,74 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 6,61 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 5,00 (s, 2H), 4,19 (s largo, 4H), 3,79 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 22,85 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 493 (MH^{+}).

7.3.266 R935208: N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-4-pirimidino-amina reagiu com 6-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}NMR (DMSO-d6): δ 9,39 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J= 8,9 Hz), 7,22 (dd, 1H, J=2,9 e 8,2 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,61 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 19,39 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 451 (MH^{+}).

7.3.268. R915214: 5-Fluoro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolino-5-il)-4-pirimidino-amina e 3,5-dimetoxianilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,34 (s, 1H), 9,09 (s,

1H), 8,20 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 6,89 (d, 2H, J= 1,7 Hz), 6,02 (t, 1H, J= 2,3 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,54 (s, 6H). LCMS: tempo de retenção: 18,81 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 395 (MH^+).

7.3.269 R935215: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,08 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 408 (MH^+).

7.3.271 R935219: N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-4-pirimidinoamina reagiu com 3,4-etilenodioxianilina para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H, 8,09 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,62 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 18,99 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 451 (MH^+).

7.3.272 R935220: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-il]-2,4-Pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-4-pirimidinoamina reagiu com 3-aminofenol para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,49-7,45 (m 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 6,95 (ap t, 1H, J= 7,6 e 8,2 Hz), 6,31 (dd, 1H, J= 1,7 e 7,6 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 16,16 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 409 (MH^+).

7.3.277 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metil-tio)-1,3-benzotiaz-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R950201)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-amina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,67 minutos; pureza: 76,9%; MS (m/e): 441,91 (MH^+).

7.3.280 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-12-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R950212)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina e 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-amina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metiltio)-1,3-

benzotiaz-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,83 minutos; pureza: 98,9%; MS (m/e): 399,98 (MH^+).

7.3.281 N2-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950227).

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina e 1,3-diaminobenzeno reagiram para dar origem a N2-(3-aminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 11,89 minutos; pureza: 97,6%; MS (m/e): 312,05 (MH^+).

7.3.282 N2-(1,4-Benzoxazin-6-il)]-5-fluoro-N4-(3-nitro-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950253)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-(1,4-benzoxazin-6-il)]-5-fluoro-N4-(3-nitrofenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,52 minutos; pureza: 99,5%; MS (m/e): 382,93 (MH^+).

7.3.283 N2-(Etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950215)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina e 3-etoxicarbonilmetilenoaminofenilanilina reagiram para dar origem a N2-(etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-

(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,90 minutos; pureza: 83,4%; MS (m/e): 398,06 (MH^+).

7.3.284 N2-(Etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950229)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidino-amina e 3-etoxicarbonilmetilenoaminofenilanilina reagiram para dar origem a N2-(etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 16,37 minutos; pureza: 78,3%; MS (m/e): 441,03 (MH^+).

7.3.286 5-Fluoro-N4-[2-fluoro-4-(metoximetileno-oxi)fenil]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926680)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-fluoro-4-metoximetileno-oxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(2-fluoro-4-metoximetileno-oxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina.

7.3.287 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926748)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 5-aminoindolo reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-

pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,37 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 378 (MH^+).

7.3.288 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926749)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 5-aminoindolo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,31 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 366 (MH^+).

7.3.289 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926750)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 6-aminoindolo reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,80 minutos; pureza: 91 %; MS (m/e): 378 (MH^+).

7.3.290 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926751)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 6-aminoindolo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina.

LCMS: tempo de retenção: 18,13 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 336 (MH^+).

7.3.291 N4-[4-(Aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945063)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-hidroxianilina (110 mg, 1 mmol) e N4-[4-(aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (80 mg, 0,27 mmol) deu origem a N4-[4-(aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (75 mg, 76%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 4,51 (s, 2 H), 6,64 (dm, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,06-7,14 (m, 5 H), 7,70 (dd, J= 2,4 e 9,0 Hz, 2 H), 8,27 (d, J= 6,0 Hz, 1 H); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 164,00; LCMS: tempo de retenção: 14,66 minutos; pureza: 88,63%; MS (m/e): 370,00 (MH^+).

7.3.292 N4-[4-(Cianometileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R94S071)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 3-hidroxianilina (94 mg, 0,86 mmol) e 2-cloro-N4-[4-(ciano-metileno-oxi)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina (80 mg, 0,29 mmol) deram origem a N4-[4-(cianometileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (65 mg, 64%) na forma de um sólido quase branco. ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 5,16 (s, 2 H), 6,64 (ddd, J=1,8, 2,4 e 7,5 Hz, 1 H), 7,03 (t, J= 2,1 Hz, 1 H), 7,08-7,16 (m, 2 H), 7,19 (d, J= 9,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J= 9,3 Hz, 2 H), 8,30 (d, J= 5,4 Hz, 1 H), 10,04 (s, 1 H, NH), 11,33 (s, 1 H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ

- 163,52; LCMS: tempo de retenção: 17,08 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 352,13 (MH^+).

7.3.293 N4-(3-Cianofenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945109)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 3-aminobenzonitrilo (142 mg, 1,2 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deram origem a 2-cloro-N4-(3-cianofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (128 mg, 86%) na forma de um sólido branco. A reação de 2-cloro-N4-(3-cianofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (50 mg, 0,2 mmol) e 3-aminofenol (66 mg, 0,6 mmol) deu origem a N4-(3-ciano-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (40 mg, 62%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 6,48 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 7,8 Hz, 1 H), 7,10 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J=1,2, 2,1 e 8,1 Hz, 1 H), 7,33 (t, J= 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J=1,2 e 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (t, J= 8,1 Hz, 1 H), 8,08 (d, J= 3,3 Hz, 1 H), 8,14 (ddd, J=1,5, 2,7 e 8,4 Hz, 1 H), 8,39 (t, J= 2,1 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H, NH), 8,84 (s, 1 H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 167,41; LCMS: tempo de retenção: 17,75 minutos; pureza: 92,39%; MS (m/e): 322,59 (MH^+).

7.3.296 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metoxicarbonil-metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945118)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina (80 mg, 0,33 mmol) e 3-metoxicarbonil-metileno-oxianilina (180 mg, 0,99 mmol) deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (130 mg). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 3,74 (s,

3 H), 4,64 (s, 2 H), 6,71 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 6 H), 8,32 (d, J= 5,1 Hz, 1 H); LCMS: tempo de retenção: 18,37 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 384,70 (MH^+).

7.3.297 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945124)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (80 mg, 0,28 mmol) e 3-metoxicarbonil-metileno-oxianilina (154 mg, 0,85 mmol) deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonil-metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (90 mg, 74%). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3,80 (s, 3H), 4,27 (q, J= 0,9 Hz, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,54 (ddd, J= 0,9, 2,7 e 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J= 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 6,98 (largo, 1 H), 7,09 (ddd, J= 1,2, 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 3,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,52; LCMS: tempo de retenção: 21,64 minutos; pureza: 98,07%; MS (m/e): 426,99 (MH^+).

7.3.298 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945125)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina (80 mg, 0,28 mmol) e 3-aminofenoxiacetato de metilo (154 mg, 0,85 mmol) deu origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (80 mg, 66%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,52 (p, J= 6,0 Hz, 1H), 4,55 (s,

2H), 6,53 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,16 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J= 3,0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,64; LCMS: tempo de retenção: 24,70 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 427,00 (MH^+).

7.3.300 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945132)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxi-anilina (490 mg, 2,4 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (200 mg, 1,2 mmol) deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidino-amina. A reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,12 mmol) e 3-aminofenol (40 mg, 0,36 mmol) deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxa-diazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (30 mg, 62%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,61 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,50 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 7,8 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J= 0,6, 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 3H), 7,12 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,94 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J= 2,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,19; LCMS: tempo de retenção: 18,88 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 408,97 (MH^+).

7.3.302 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R945128)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-

fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,14 mmol) e 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxianilina (87 mg, 0,42 mmol) deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (30 mg, 47%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,62 (s, 3H), 4,26 (q, J= 2,1 Hz, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,09 (dt, J= 0,9 e 6,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 3,0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,47; LCMS: tempo de retenção: 21,26 minutos; pureza: 96,72%; MS (m/e): 451,01 (MH^+).

7.3.303 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R945129)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,14 mmol) e 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxianilina (87 mg, 0,42 mmol) deu origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (40 mg, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,52 (p, J= 6,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,64 (ddd, J= 1,2, 2,7 e 8,1 Hz, 1 H), 6,70 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, J= 8,1 Hz, 1H); 7,38 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 3,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,55; LCMS: tempo de retenção: 24,49 minutos; 96,15%; MS (m/e): 451,08 (MH^+).

7.3.304 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R945137)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,12 mmol) e 3,4-etilenodioxianilina (55 mg, 0,36 mmol) reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,60 (s, 3H), 4,24 (q, J= 2,7 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J= 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,48 (largo, 1H), 7,94 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,98 (largo, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ - 168,23; LCMS: tempo de retenção: 21,20 minutos; pureza: 91,09%; MS (m/e): 450,99 (MH^+).

7.3.306 N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945139)

Utilizando condições gerais de hidrogenação, 2,6-dimetil-4-nitrofenol foi reduzido para 4-amino-2,6-dimetilfenol. De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 4-amino-2,6-dimetilfenol (823 mg, 6 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (500 mg, 3 mmol) deu origem a 2-cloro-N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. O composto 2-cloro-N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (500 mg, 1,87 mmol) e 3-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)anilina (500 mg, 2,76 mmol) reagiram para dar origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-

metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (500 mg, 65%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,16 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,79 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,26 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 5,7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -163,31; LCMS: tempo de retenção: 20,44 minutos; pureza: 84,25%; MS (m/e): 413,03 (MH^+).

7.3.309 N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945148)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 4-amino-2-cloro-6-metilfenol e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina deram origem a 2-cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. A reação de 2-cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-metoxicarbonilmetileno-oxianilina (1,95 g, 11 mmol) deu origem a N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (850 mg, 55%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,22 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,50 (dt, J= 2,7 e 6,3 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,24 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 3,9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ - 168,70; LCMS: tempo de retenção: 20,63 minutos; pureza: 98,56%; MS (m/e): 432,96 (MH^+).

7.3.311 N4-(3,5-Dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945153)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis[3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a

reação de 2,6-dimetil-4-nitrofenol (1,67 g, 10 mmol), carbonato de potássio (13 g, 0,1 mol) e iodometano (2,5 mL, 50 mmol) deu origem a 2,6-dimetil-1-metoxi-4-nitrobenzeno. A hidrogenação de 2,6-dimetil-1-metoxi-4-nitrobenzeno deu origem a 3,5-dimetil-4-metoxianilina.

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3,5-dimetil-4-metoxianilina (400 mg, 2,6 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (200 mg, 1,2 mmol) deu origem a 2-cloro-N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina. A reação de 2-cloro-N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)anilina (650 mg, 3,6 mmol) deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (180 mg, 35%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,76 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,96 (d, J= 5,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -162,92; LCMS: tempo de retenção: 23,13 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 427,04 (MH^+).

7.3.312 N4-[4-(N-Benzilpiperazino)fenil]-N2-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945155)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-amina, a reação de N4-[4-(N-benzilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (50 mg, 0,12 mmol) e 3,4-etilenodioxianilina (0,045 mL, 0,36 mmol) deu origem a N4-[4-(N-benzilpiperazino)fenil)]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (40 mg, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,64 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,20 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,24 (m, 4H), 6,61 (d, 1H, NH), 6,68 (largo, 1H, NH), 6,76 (d, J=

8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,47 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 3,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -168,66; LCMS: tempo de retenção: 18,05 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 513,10 (MH^+).

7.3.318 N4-(3,5-Dimetoxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926802)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-hidroxianilina deu origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,98 minutos; pureza: 90%; MS (m/e): 357 (MH^+).

7.3.319 N4-(3,5-Dimetoxifenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926803)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2-etoxicarbonil-7-aminoindolo deu origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(2-etoxicarbonil-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,21 minutos; pureza: 91%; MS (m/e): 452 (MH^+).

7.3.320 N2-(3,4-Dimetoxifenil)-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926108)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-

pirimidinoamina com 3,4-dimetoxianilina deu origem a N2-(3,4-dimetoxifenil)-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,45 (d largo, 2H, J= 9 Hz), 7,20 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,96-6,77 (m, 5H), 6,63 (s largo, 1H), 4,03 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47473.

7.3.321 N4-(4-Etoxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926146)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-hidroxianilina deu origem a N4-(4-etoxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,79 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,54 (dd, 2H, J= 2,4 e 7,2 Hz), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, 2H, J= 2,4 e 4,2 Hz), 6,41 (m, 1H), 4,02 (q, 2H, J= 6,6 Hz), 1,38 (t, 3H, J=6,9 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): -47444; LCMS: tempo de retenção: 21,15 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 341 (MH^+).

7.3.322 N4-(4-Etoxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926213)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3,4-etilenodioxianilina deu origem a N4-(4-etoxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,47 (dd, 2H, J= 2,4 e 5,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,64 (s largo, 1H), 4,25 (s largo, 4H), 4,05 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,43 (t, 3H, J= 7,2 Hz);

^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47467; LCMS: tempo de retenção: 24,32 minutos; pureza: 90%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.324 N4-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926147)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-hidroxianilina deu origem a N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,77 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 7,00-6,90 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,40 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,20 (t, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47223; LCMS: tempo de retenção: 17,94 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 357 (MH^+).

7.3.325 N2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926113)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3,4-dimetoxianilina deu origem a N2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,59 (s largo, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,00-6,75 (m, 4H), 6,59 (d largo, 1H, J= 7,8 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47229; LCMS: tempo de retenção: 17,77 minutos; pureza: 78%; MS (m/e): 357 (MH^+).

7.3.329 N2-(3,4-Dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926212)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3,4-dimetoxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,98 minutos; pureza: 74%; MS (m/e): 399 (MH^+).

7.3.330 N2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926218)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-cloro-4-fluoroanilina reagiram para dar origem a N2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,75 (d largo, 1H), 7,70 (d largo, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,20 (s largo, 4H); LCMS: tempo de retenção: 25,04 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 392 (MH^+).

7.3.333 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-N2-(3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926221)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-fluoroanilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-(3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,76 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 22,60 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 357 (MH^+).

7.3.336 N2-(2,2-Difluorobenzodioxol-5-il)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926386)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2,2-difluoro-5-aminobenzodioxolo reagiram para dar origem a N2-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 7,87 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,21 (s largo, 4H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -14012 e - 46487; LCMS: tempo de retenção: 25,32 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 419 (MH^+).

7.3.337. N2-(2-Etoxicarbonilindol-5-il)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926476)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-etoxicarbonil-5-aminoindolo reagiram para dar origem a N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,03 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,38 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,22 (s, 4H), 1,41 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 23,58 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 451 (MH^+).

7.3.339 N2-(3-Etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926482)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenoxiacetato de etilo reagiram para dar origem a N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,86 (d, 1H, 9 Hz), 6,71 (dd, 1H, J= 1,8 e 9 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J= 7,5 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 45640; LCMS: tempo de retenção: 22,71 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 441 (MH^+).

7.3.340. N2-(3-Etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R925745)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-etoxicarbonilanilina deram origem a N2-(3-etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (s largo, 1H), 7,94 (s largo, 1H), 7,90 (d largo, 1H), 7,68 (d largo, 1H, J= 7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J= 3 e 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,64 (s largo, 1H), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,26 9s, 4H), 1,35 (t, 3H, J= 7,5 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47247; LCMS: tempo de retenção: 15,88; pureza: 100%; MS (m/e): 411 (MH^+).

7.3.343 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940233)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-

diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-cloro-4-hidroxi-5-metilanilina deu origem a N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,20 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 360 (M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (1H, d, J= 3,1 Hz), 7,54 (1H, d, J= 2,6 Hz), 7,30 (1H, t, J= 2,1 Hz), 7,21 (1H, t, J= 7,9 Hz), 7,02 (3H, m), 6,78 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 2,1 Hz), 2,26 (3H, s).

7.3.344 N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940235)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-4-pirimidinoamina com 3-hidroxi-anilina deu origem a N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,20 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 360 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,26 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,14 (1H, d, J= 4,5 Hz), 7,66 (1H, d, J= 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J= 2,1 Hz), 7,29 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, t, J= 8,4 Hz), 6,41 (1H, d, J= 8,4 Hz), 2,30 (3H, s).

7.3-345 N2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940250)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxifenil]-4-pirimidinoamina com 3,4-dimetoxianilina deu origem a N2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,72 minutos; pureza: 94%; MS (m/e):

484 (MH^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,89 (1H, d, J= 3,3 Hz), 7,47 (2H, d, J= 9 Hz), 7,22 (1H, d, J= 2,2 Hz), 6,93-6,76 (5H, m), 6,64 (1H, d, J= 2,2 Hz), 4,01 (2H, t, J= 5,6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,71 (4H, m), 2,58-2,44 (6H, m), 1,97 (2H, m).

7.3.346 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940251)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxifenil]-4-pirimidinamina com 2-cloro-4-hidroxi-5-metilanilina deu origem a N2-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolinil)propil]oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,19 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 488 (MH^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,89 (1H, d, J= 3,3 Hz), 7,52 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,44 (2H, d, 8,7 Hz), 6,97 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,91 (2H, d, 9 Hz), 6,71 (1H, s), 6,64 (1H, 2,5 Hz), 4,03 (2H, t, J= 6,03 Hz), 3,74 (4H, t, J= 4,65 Hz), 2,60-2,43 (6H, m), 2,23 (3H, s), 1,49 (2H, m).

7.3.347 N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940253)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 21,79 minutos; pureza: 91 %; MS (m/e): 427 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,80 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, d, J= 4,5 Hz), 7,37-7,17 (5H, m), 6,66 (1H,

d, J= 9 Hz), 4,73 (2H, s), 4,25 (2H, q, J= 7,2 Hz), 2,23 (6H, s), 1,29 (3H, t, J= 7,0 Hz).

7.3.348 N2-(3-*tert*-Butilfenil)-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinodiamina (R940266)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-*tert*-butil-anilina deu origem a N2-(3-*tert*-butilfenil)-N4-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 28,17 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 439 (M^+), 440 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,40 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,21 (1H, d, J= 3,6 Hz), 7,78 (1H, d, J= 8,5 Hz) 7,60 (2H, m), 7,48 (1H, t, J= 2 Hz), 7,31 (1H, t, J= 8,5 Hz), 7,25 (1H, t, J= 8,5 Hz), 7,02 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,70 (1H, dd, J= 8,5 e 2 Hz), 4,79 (2H, s), 4,26 (2H, q, J= 7,2 Hz), 1,33 (9H, s), 1,29 (3H, t, J= 7,2 Hz).

7.3.349 5-Fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e 5-fluoro-N2-(2-etoxoxicarbonilbenzofur-5-il)-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina R940284

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-aminofenoxiacetato de etilo reagiram para dar origem à mistura de 5-fluoro-N4-(3-isopropil-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina e 5-fluoro-N2-(2-etoxoxicarbonilbenzofur-5-il)-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R = CO_2Me). LCMS: tempo de retenção: 25,41 minutos; pureza: 60,61 %; MS (m/e): 411

(MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J= 9,3 Hz), 7,58 (1H, t, J= 1,6 Hz), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J= 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J= 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J= 2,1 Hz), 4,72 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,95 (1H, quinteto, J= 7,2 Hz), 1,26 (6H, d, J= 7,2 Hz) (R = CO_2Et) LCMS: tempo de retenção: 26,99 minutos; pureza: 39 %; MS (m/e): 425 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J= 9,3 Hz), 7,58 (1H, t, J= 1,6 Hz), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J= 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J= 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J= 8,4 e 2,1 Hz), 4,71 (2H, s), 4,25 (2H, q, J= 7,2 Hz), 2,95 (1H, quinteto, J= 7,2 Hz), 1,31 (3H, t, J= 7,2 Hz), 1,26 (6H, d, J= 7,2 Hz).

7.3.350 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina R940281

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 26,76 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 435 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,41 (2H, sl), 8,27 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,98 (1H, m), 7,77-7,60 (3H, m), 7,37 (1H, t, J 8,1 Hz), 7,22 (1H, d, J 8,1 Hz), 3,98 (3H, s), 1,34 (9H, s).

7.3.351 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina R940283

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-

diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-4-pirimidinoamina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 26,05 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 420 (M^+), 422 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,00 (1H, s), 9,95 (1H, s), 8,31 (1H, d, J= 4,8 Hz), 8,11 (1H, s), 7,74 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,35 (1H, t, J= 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J= 7,2 Hz), 3,99 (3H, s), 2,83 (1H, septeto, J= 6,9 Hz), 1,20 (6H, d, J= 6,9 Hz).

7.3.352 N2-(1,1-Di-hidroisobenzofuran-1-ona-6-il)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926786)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 6-amino-1,1-di-hidroiso-benzofuran-1-ona deu origem a N2-(1,1-di-hidroisobenzo-furano-1-ona-6-il)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,20 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 7,86 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,54 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, J= 2,1 e 9 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,34 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 17,40 minutos; pureza: 83%; MS (m/e): 395 (MH^+).

7.3.355 N2-(2,4-Dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926789)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2,4-dimetoxianilina deu origem a

N2-(2,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,35 (s, 1H), 8,14 (d largo, 1H), 7,38 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,49 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 20,93 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 399 (MH^+).

7.3.357 N2-(3,5-Dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926791)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3,4-dimetoxianilina deu origem a N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J=1,8 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 21,19 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 399 (MH^+).

7.3.358 N2-(2,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926792)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2,5-dimetil-4-hidroxianilina deu origem a N2-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,69 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,16 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 6,66 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 2,12 (s, 3H),

2,10 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,80 minutos; pureza: 90%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.359 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-3-fenil-4-oxazolil)-2,4-pirimidinodiamina (R926793)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 5-metil-3-fenil-4-oxazolil-amina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-3-fenil-4-oxazolil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,80-7,65 (m, 2H), 7,45 (d largo, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,65 (d largo, 1H), 4,20 (s, 4H), 2,35 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 20,61 minutos; pureza: 78%; MS (m/e): 420 (MH^+).

7.3.360 N4-(3,5-Dimetoxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926795)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 21,02 minutos; pureza: 84%; MS (m/e): 429 (MH^+).

7.3.361 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R926797)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-

diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxicarbonil-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 27,60 minutos; pureza: 82%; MS (m/e): 495 (MH^+).

7.3.362 N4-(3-Hidroxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina (R926798)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,78 minutos; pureza: 85%; MS (m/e): 453 (MH^+).

7.3.363 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926614)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,59 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

7.3.364 N2-(2-Etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926615)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 2-etoxicarbonil-5-aminoindolo deu origem a N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (q, 1H, J= 6,9 Hz), 1,40 9t, 3H, J= 7,5 Hz).

7.3.367 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(5-metil-4-oxazolil-2-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926779)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-S-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 5-metil-4-oxazolil-2-fenil-1-amina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(5-metil-4-oxazolilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,08 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 439 (MH^+). LCMS: tempo de retenção: 19,17 minutos; pureza: 81%; MS (m/e): 378 (MH^+).

7.3.368 N2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926780)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3,5-dimetoxianilina deu origem a N2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,61 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 357 (MH^+).

7.3.370 5-Fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926487)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropoxi-fenil)-4-pirimidinodiaminoamina com 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano deu origem a 5-fluoro-N4-(3-isopropoxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,09 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,40 (dd, 1H, J= 6,3 Hz), 7,24 9m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (s largo, 1H), 6,74 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J= 2,1 e 6,9 Hz), 4,49 (septeto, 1H, J= 5,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 25,86 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.371 N4-(4-tert-Butilfenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926474)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de N4-(tert-butilcarbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2-etoxicarbonil-5-aminolindolo deu origem a N4-(4-tert-butilfenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,58 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,36-7,10 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (d largo, 1H), 6,84 (dd, 1H, J= 7,2 Hz), 4,36 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,40 (t, 3H, J= 7,5 Hz), 1,33 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 28,67 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 449 (MH^+).

7.3372 N4-(4-tert-Butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926477)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de N4-(tert-butilcarbonilmetileno-oxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano deu origem a N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofurano-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,6 (s, 1H), 8,09) d, 1H, J=1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,90 (m, 1H) 3,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -47188; LCMS: tempo de retenção: 29,69 minutos; pureza: 84%; MS (m/e): 393 (M-41).

7.3.373 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-N4-(2-metoxicarbonil-benzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926485)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina com 2-metoxicarbonil-5-amino-benzofurano deu origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,68 (m, 2H0, 4,18 (s, 4H), 3,95 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 26,63 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.374 N4-(3-Etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926774)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina com 3,4-etileno-dioxianilina deu origem a N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-

5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (d largo, 1H, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,25 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tempo de retenção: 22,03 minutos; pureza, 84%; MS (m/e): 441 (MH^+).

7.3.375 N4-(3-Etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926775)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina com 3-hidroxianilina deu origem a N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,50 minutos; pureza: 84%; MS (m/e): 399 (MH^+).

7.3.376 N4-(4-Aminocarbonilmetileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945171)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(4-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina deram origem a N4-(4-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 4,4-4,31 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 6,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dm, J= 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,15 (m, 1H); LCMS: 15,23 minutos, 97,05%; MS (m/e): 412,01 (MH^+).

7.3.387 R935138: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidino-amina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de flocos finos do sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,69 (dd, 2H, J= 3,5 e 8,8 Hz), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, J= 9,9 Hz), 6,98 (m, 3H), 6,38 (s largo, 1H), 5,58 (s, 2H). LCMS: tempo de retenção: 24,83 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 471 (MH^{+}).

7.3.389 R935140: N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,31 (s largo, 1H), 9,59 (s largo, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,68-7,49 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,59 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 21,35 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 513 (MH^{+}).

7.3.394 R935145: N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidino-amina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,81 (s largo, 1H), 9,67 (s largo, 1H, 8,13 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,63 (dd, 2H, J= 4,1 e 8,8 Hz), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 21,54 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 451 (MH^+).

7.3.395 R935146: 5-Fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofura-5-il)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidino-amina e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofura-5-il)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,14 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 22,46 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 491 (MH^+).

7.3.396 R935147: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidino-amina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de flocos finos do produto. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,11 (d, 1H, J= 4,6 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 5,8 Hz), 7,06-6,97 (m, 5H), 6,42-40 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,00 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 409 (MH^+).

7.3.397 R935148: N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-Cloro-[4-[etoxicarbonil (dimetil)metil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para produzir N2-(3,4-etilenodioxifenil)-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil] fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,23 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,98 (dd" 1H, J= 2,1 e 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, 8,2 Hz); 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 24,51 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 453 (MH^+).

7.3.402 R935169: N4-[4-[(1-Etoxicarbonil-1-metil)etil] fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil] fenil]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para produzir N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,87 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,91 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 6,50 (dd, 1H, J=1,7 e 8,2 Hz), 4,13 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,58 (s, 6H), 1,19 (t, 3H, J= 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 22,97 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 411 (MH^+).

7.3.403 R935164: 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[(N-metil-2-metoxicarbonil)pirrol-4-il]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina e cloridrato de N-metil-2-metoxicarbonil-4-aminopirrolo com di-isopropil-etilamina adicionada reagiram para produzir o produto desejado 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[(N-metil-2-carbometoxi)pirrol-4-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (s largo, 1H), 7,44 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,08 (s largo, 1H), 6,99-6,85 (m, 3H), 6,70 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,63 (d, 1H, J= 1,7 Hz), 4,52 (septeto, 1H, J= 5,8 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,34 (d, 6H, J= 5,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 23,89 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 400 (MH^+).

7.3.405 R935166: N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[(N-metil-2-metoxicarbonil)pirrol-4-il]-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-2-metoxicarbonil-pirrol-2-il)-4-pirimidinoamina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-N4-[(N-metil-2-carbometoxi)pirrol-4-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,76 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,58 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 20,02 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 400 (MH^+).

7.3.410 N2-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940257)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-*tert*-butilanilina deu origem a N2-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,82 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 353 (MH^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (1H, d, J= 3 Hz), 7,61 (1H, ddd, J= 7,5, 2,2 e 0,9 Hz), 7,49 (1H, t, J= 2,5 Hz), 7,27 (1H, m), 7,18 (1H, t, J= 8,1 Hz), 7,99 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J= 7,5 e 2,5 Hz), 6,80 (1H, d, J= 7,5 Hz), 6,72 (2H, m), 6,58 (1H, ddd, J= 7,5, 2,5 e 0,9 Hz), 6,52 (1H, ddd, J= 7,5, 2,5 e 0,9 Hz), 1,28 (9H, s).

7.3.411 N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940258)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxi-acetato de etilo deu origem a uma mistura de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonil-metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,34 minutos (CO_2Me); pureza: 17%; MS (m/e): 432 (M^+); LCMS: tempo de retenção: 21,83 minutos; pureza 78%; MS (m/e): 446 (M^+).

7.3.412 N2-(3-*tert*-Butilfenil)-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940260)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-pirimidinoamina com 3-*tert*-butilanilina de etilo deu origem a N2-(3-*tert*-butilfenil)-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,87 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 397 (MH^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (1H, d, J= 3,4 Hz), 7,50 (1H, d, J= 8 Hz), 7,28 (1H, t, J= 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J= 8 Hz), 718 (1H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 9,2 Hz), 6,65 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,72 (3H, s), 1,26 (9H, s).

7.3.417 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940270)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de N4-(3-*tert*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-

4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 27,30 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 439 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,50 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J=4,2 e 1,8 Hz), 7,81 (1H, d, J= 7,2 Hz), 7,49 (1H, t, 2,4 Hz), 7,30-7,28 (3H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 6,46 (1H, d, J= 7,8 Hz), 4,57 (2H, s), 4,13 (2H, q, J= 7,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,18 (3H, t, J= 7,2 Hz).

7.3.418 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940271)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de N4-(3-*tert*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-anilina deu origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 25,46 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 400 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,63 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,92 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,58 (2H, m), 7,40-7,20 (3H, m) 2,22 (3H, s), 1,35, (9H, s).

7.3.419 N2-(3-*tert*-Butilcarbonilaminofenil)-N4-(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940275)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-butilcarbonilaminoanilina deu origem a N2-(3-*tert*-butilcarbonilaminofenil)-N4-(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,19 minutos; pureza: 91 %; MS (m/e): 396 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ

9,42 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,21 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,90 (1H, s), 7,55 (1H, dt, J= 6,9 e 2,1 Hz), 7,51 (1H, dd, J= 7,8 e 1,5 Hz), 7,26-7,13 (4H, m), 6,57 (1H, dd, J= 7,5 e 1,5 Hz), 1,30 (9H, s).

7.3.420 N4-(3,3-Di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina R940294

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-metoxicarbonil-5-amino-benzofurano reagiram para dar origem a N4-(3,3-di-hidroiso-benzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 21,34 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 434 (M^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,90 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,4-8,12 (4H, m), 7,35-7,67 (4H, m), 5,50 (2H, s), 3,98 (3H, s).

7.3.421 N2-[3-Etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina R940285

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenoxiacetato de etilo reagiram para dar origem a N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,55 minutos; pureza: 76 %; MS (m/e): 438 (M^+), 440 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,70 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,23-8,06 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,63 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,22 (1H,

m), 7,08 (1H, t, J= 8,1 Hz), 6,43 (1H, d, J= 8,1 Hz), 5,37 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,13 (2H, q, J= 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, J= 7,2 Hz).

7.3.422 N2-(3,5-Dimetoxifenil)-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926804)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3,5-dimetoxi-anilina deu origem a N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,12 minutos; pureza: 86%; MS (m/e): 443 (MH^+).

7.3.423 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-trifluorometilfenil)]-2,4-pirimidinodiamina (R926805)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-trifluorometilanilina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 25,88 minutos; pureza: 89%; MS (m/e): 407 (MH^+).

7.3.424 N2-(2-Etoxicarbonilindol-7-il)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina (R926808)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 2-etoxicarbonil-7-aminoindolo deu

origem a N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,11 minutos; pureza: 88%, MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.425 N4-[4-(4,5-Dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-fluoro-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926809)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N-4-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il) fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-aminofenoxiacetato de etilo deu origem a N4-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-ilfenil)]-5-fluoro-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 25,22 minutos, pureza: 77%; MS (m/e): 519 (MH^+).

7.3.426 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926813)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,25 minutos; pureza: 81%, MS (m/e): 406 (MH^+).

7.3.427 N2-(2-Etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-piridinodiamina (R926814)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-

pirimidinoamina com 2-etoxicarbonil-7-aminoindolo deu origem a N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-piridinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 25,94 minutos; pureza: 91%.

7.3.428 N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950207)

N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina (50 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em MeOH seco (1 mL), adicionou-se 3-aminoanilina (163 mg, 1,2 mmol) e a mistura refluiu durante 4 dias (70 °C, temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 9:1) para dar origem a N2-(3-aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,66 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,09 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,10 (m, 4H); LCMS pureza: 90,7%; MS (m/e): 354,13 (M^+, 100).

7.3.429 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950186)

De modo semelhante à preparação de N2-(3-aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-etoxicarbonilmetilenoaminofenilanilina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonil-metilenoaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,29 minutos; pureza: 95,7%; MS (m/e): 440,41 (MH^+).

7.3.430 N4-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950185)

De modo semelhante à preparação de N2-(3-aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,5-diclorofenil-4-hidroxi)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenoxiacetato de etilo reagiram para preparar N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,51 minutos; pureza: 96,1%; MS (m/e): 466,88 (MH^+).

7.3.431 N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofurano-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R950162)

Uma mistura de N4-(3-aminofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (10 mg, 0,06 mmol) e 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (36 mg, 0,18 mmol) em MeOH seco (0,5 mL) refluiu durante 2 dias (100 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C; foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$:Acetona, 9:1) para dar origem a N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofurano-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J=1,7, 3,5 Hz), 7,46-7,59 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 6,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H); LCMS pureza: 97,8%; MS (ES) m/e 394,02 (M^+, 70).

7.3.432 N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950163)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-aminofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-

pirimidinoamina e 3-hidroxianilina reagiram para preparar N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,94 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,20 (m, 2H), 6,89-7,00 (m, 4H), 6,30 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 11,92 minutos; pureza: 95,0%; MS (m/e): 312,09 (MH^+).

7.3.433 N4-(3-Aminofenil-5-fluoro-N2-(3-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950164)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-aminofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-isopropoxianilina reagiram para preparar N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(3-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,52 minutos; pureza: 98,9%; MS (m/e): 354,13 (MH^+).

7.3.437 N4-(3-Aminofenil)-N2-[[N3-[N4-(3-aminofenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamino]aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950137)

2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina e 3-aminoanilina reagiram para preparar N4-(3-aminofenil)-N2-[[N3-[N4-(3-amino-fenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamino]aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,10 minutos; pureza: 96,4%; MS (m/e): 513,01 (MH^+).

7.3.438 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(hidroxi-etilenoamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950208)

N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 2-bromoetanol reagiram em conjunto para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(hidroxietil-

amino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,44 minutos; pureza: 98,6%; MS (m/e): 398,05 (MH^+).

7.3.439 N2-[3-Bis(hidroxietil)aminofenil]-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950209)

N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 2-bromoetanol reagiram em conjunto para dar origem a N2-[3-bis(hidroxietil)aminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,64 minutos; pureza: 97,8%; MS (m/e): 442,06 (MH^+).

7.3.447 N2,N4-Bis(3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945035)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(4-metoxi-carbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de ácido 3-aminobenzoico (410 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deu origem a N2,N4-bis(3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (180 mg, 76%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,37 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J=11,4 Hz, 2H), 8,74 (largo, 1H, NH), 8,82 (largo, 1H, NH); LCMS: tempo de retenção: 22,77 minutos; pureza: 91,04%; MS (m/e): 397,00 (MH^+).

7.3.448 N2,N4-Bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R945036)

Uma solução de N2,N4-bis(3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (100 mg, 0,25 mmol) e NaOH (140 mg, 3,5

mmol) em THF:H_2O (5 mL, cada) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água (60 mL) e acetato de etilo (60 mL). A camada aquosa foi separada, acidificada com solução 1 N HCl para pH 3. O precipitado formado foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de metanol para dar origem a N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (54 mg, 58%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,31 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dm, J= 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dm, J= 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dm, J= 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,37 (m, 1H); LCMS: tempo de retenção: 15,77 minutos; pureza: 98,84%; MS (m/e): 369,03 (MH^+).

7.3.450 N2,N4-Bis(3-isopropilaminocarboniloxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926412)

A reação de 1 equivalente de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com 3 equivalentes de isocianato de isopropilo na presença de piridina em CH_2Cl_2, à temperatura ambiente durante 24 horas, seguida de manipulação de extração utilizando CH_2Cl_2 deu origem à N2,N4-bis(3-isopropilaminocarboniloxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina desejada. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD): δ 7,82 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,66 (d largo, 1H), 7,48 (d largo, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,76-6,76 (m, 2H), 6,56 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 6,45 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz), 4,70 (m, 2H), 1,05 (d, 12H, J= 6,3 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD): - 47206; LCMS: tempo de retenção: 15,40 minutos; pureza: 90%.

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 4-(etilaminocarbonilamino) anilina (537 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deram origem a N2,N4-bis[4-(etilamino-

carbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (180 mg, 66%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 3,24 (q, J= 7,2 Hz, 4H), 7,29 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,40 (t, J= 9,0 Hz, 4H), 7,55 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, NH); LCMS: tempo de retenção: 16,93 minutos; pureza: 93,43%; MS (m/e): 453,03 (MH^+).

7.3.452 N2,N4-Bis[3-(etilaminocarbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945045)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis[4-(etilamino-carbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 1,3-diaminobenzeno (2 g, 18,5 mmol), isocianato de etilo (0,5 mL, 6,3 mmol) e carbonato de potássio (4,36 g, 31,5 mmol) deu origem a 3-(etilaminocarbonilamino) anilina (940 mg, 83%). A reação de 3-(etilaminocarbonil-amino)anilina (537 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deu origem a N2,N4-bis[3-(etilaminocarbonilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (180 mg, 66%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1,14 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,15 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 3,21 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,22 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 7,06 (ddd, J= 0,9, 2,1, 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,28 (m, 5H), 7,53 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, J= 5,7 Hz, 1H); LCMS: tempo de retenção: 17,17 minutos; pureza: 89,63%; MS (m/e): 453,38 (MH^+).

7.3.453 N2,N4-Bis(4-hidroxi-3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945043)

Uma solução de N2,N4-bis(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (70 mg, 0,17 mmol) e cloreto de tionilo (0,04 mL, 0,55 mmol) em MeOH (10 mL) refluiu durante a noite. Removeu-se metanol *in vacuo*. O resíduo foi diluído com EtOAc (60 mL) e solução de hidrogenocarbonato de sódio (60 mL). A

camada de EtOAc foi lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ (60 mL) e água (60 mL). A camada orgânica foi seca, evaporada e cristalizada a partir de MeOH/Et_2O para dar origem a N2,N4-bis(4-hidroxi-3-metoxicarbonil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (58 mg, 77%). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3,69 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,81 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 2,1 e 8,4 Hz, 1 H), 8,03-8,07 (m, 3 H), 9,14 (s, 1 H, NH), 9,34 (s, 1 H, NH), 10,16 (s, 1 H, OH), 10,29 (s, 1H, OH); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ - 165,60; LCMS: tempo de retenção: 22,24 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 428,98 (MH^+).

7.3.457 N2,N4-Bis[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945056)

Uma solução de ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (1 g, 6,5 mmol) em MeOH (15 mL) e ácido sulfónico concentrado (1 mL) refluiu durante a noite. A mistura reacional foi rapidamente arrefecida com solução aquosa de $NaHCO_3$ (60 mL) e EtOAc (60 mL). A camada orgânica foi separada, seca e evaporada para dar origem a 3-hidroxi-4-metoxicarbonil-anilina.

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 3-hidroxi-4-metoxicarbonil-anilina (500 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deram origem a N2,N4-bis-[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (105 mg, 41%). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,31 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, NH), 10,77 (s, 1H, OH), 10,80 (s, 1H, OH); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ - 161,74; LCMS: tempo de

retenção: 31,47 minutos; pureza: 96,03%; MS (m/e): 428,99 (MH^+).

7.3.459 N2,N4-Bis(3-hidroxi-4-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945061)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2,N4-bis[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (70 mg, 0,16 mmol) e NaOH (100 mg, 2,5 mmol) deu origem a N2,N4-bis(3-hidroxi-4-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (50 mg, 77%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,21 (dd, J= 1,5 e 8,7 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H, NH), 9,79 (s, 1H, NH), 11,34 (largo, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ - 161,10; LCMS: tempo de retenção: 20,76 minutos; pureza: 84,65%; MS (m/e): 400,95 (MH^+).

7.3.461 N2,N4-Bis(3-metoxi-4-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945065)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis[4-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico (1 g, 5 mmol), carbonato de potássio (1,4 g, 10 mmol) e iodometano (0,47 mL, 7,5 mmol) deram origem a 2-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (820 mg, 77%) na forma de um sólido branco.

A hidrogenação de 2-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (700 mg, 3,3 mmol) em metanol (10 mL) catalisada por 5% Pd-C (100 mg) e Na_2SO_4 (100 mg), a 50 psi durante 1 hora, deu origem a 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (600 mg, quantitativo) na forma de um sólido branco.

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (542 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deram origem a N2,N4-bis(3-metoxi-4-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (180 mg, 66%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (acetona- d_6): δ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 7,36 (dd, J= 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 2,1 e 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 2H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 165,18; LCMS: tempo de retenção: 23,17 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 456,96 (MH^+).

7.3.462 N2,N4-Bis(4-metoxi-3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945066)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-metoxi-4-metoxicarbonil)fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, ácido 2-hidroxi-5-nitrobenzoico (1 g, 5,5 mmol), carbonato de potássio (3 g, 22 mmol) e iodometano (1 mL, 16 mmol) deram origem a 2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (880 mg, 77%).

A hidrogenação de 2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (700 mg, 3,3 mmol) utilizando 10% Pd-C (100 mg) e Na_2SO_4 (100 mg) em MeOH a 50 psi deu origem a 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo (600 mg).

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo (542 mg, 3 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,6 mmol) deram origem a N2,N4-bis(4-metoxi-3-metoxi-carbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (170 mg, 62%) na forma de um sólido rosa. ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H),

3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,08 (dd, J= 0,8, 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 3,0 e 8,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 1,5 e 3,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J= 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,98 (t, J= 2,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J= 5,1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ -163,88; LCMS: tempo de retenção: 19,07 minutos; pureza: 98,17%; MS (m/e): 456,94 (MH^+).

7.3.463 N2,N4-Bis(3-carboxi-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945067)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (80 mg, 0,18 mmol) e NaOH (200 mg, 5 mmol) deram origem a N2,N4-bis(3-carboxi-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (80 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,94 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,94 (dd, J= 9,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ - 165,56; LCMS: tempo de retenção: 14,65 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 428,83 (MH^+).

7.3.464 N2,N4-Bis(4-carboxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945068)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis(3-metoxi-4-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (30 mg, 0,06 mmol) e NaOH (200 mg, 5 mmol) deram origem a N2,N4-bis(4-carboxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (18 mg, 64%) na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3,66 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 3H), 8,25 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ

- 162,11; LCMS: tempo de retenção: 17,25 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 429,04 (MH^+).

7.3.466 N4-(4-Cianometileno-oxifenil)-N2-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R945172)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(4-cianometileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-amino-carbonilmetileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, anidrido trifluoroacético e piridina em THF deram origem a N4-(4-cianometileno-oxi-fenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4,27 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,70 (dd, J= 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,64 (d, J=1,8 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 135,58; LCMS: tempo de retenção: 19,92 minutos; pureza: 98,02%; MS (m/e): 393,98 (MH^+).

7.3.469 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945127)

Uma mistura de 3-nitrofenol (4 g, 29 mmol), bromoaceto-nitrilo (2,5 mL, 36 mmol) e K_2CO_3 (8 g, 58 mmol) em acetona (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água (80 mL) e a acetona foi removida sob pressão reduzida. O precipitado amarelo-claro foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar origem a 1-cianometileno-oxi-3-nitrobenzeno.

1-Cianometileno-oxi-3-nitrobenzeno (2 g, 11 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL) e adicionou-se à solução sal de HCl de hidroxiamina (1 g, 14 mmol) e trietilamina (3 mL, 22

mmol). A mistura reacional refluiu durante 2 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi novamente dissolvido em THF (30 mL). Adicionou-se à solução cloreto de acetilo (4 mL, 56 mmol) e piridina (9 mL, 0,11 mol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, depois adicionaram-se THF (10 mL), água (10 mL) e NaOH (3 g, 75 mmol). A solução reacional refluiu durante a noite e foi diluída com água (80 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 60 mL). Após separação, as camadas combinadas de EtOAc foram secas e evaporadas para dar origem a 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxi-3-nitrobenzeno.

1-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxi-3-nitrobenzeno foi dissolvido em THF (10 mL) e água (10 mL) e adicionou-se bissulfito de sódio (1 g, 5,7 mmol) e bicarbonato de sódio (1 g, 12 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, depois foi diluída com EtOAc (80 mL) e água (80 m). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (80 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas e evaporadas para dar origem a 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxianilina (500 mg, 22% em quatro passos).

A reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina (40 mg, 0,17 mmol) e 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxianilina (102 mg, 0,50 mmol) deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (35 mg, 51%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,61 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,76 (dt, J= 1,2, 8,1 Hz, 1H), 6,84 (dt, J=1,2 e 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,139 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,145 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,54 (dt, J= 2,1, 8,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J= 3,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): - 166,52; LCMS: tempo de retenção: 19,33 minutos; pureza: 84,80%; MS (m/e): 409,35 (MH^+).

7.3.470 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945130)

1-Metoxicarbonilmetileno-oxi-3-nitrobenzeno (2 g, 9,5 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e água (10 mL). Adicionou-se à solução NaOH (1 g, 25 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com água (60 mL) e EtOAc (60 mL). Após extração, a camada aquosa foi separada, acidificada com 1 N HCl para pH 3. O precipitado branco formado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar origem a 1-carboximetileno-oxi-3-nitrobenzeno.

Dissolveu-se acetonitrilo (2,25 mL, 43 mmol) em metanol (10 mL) e adicionou-se à solução sal de HCl de hidroxiamina (2 g, 29 mmol) e trietilamina (8 mL, 57 mmol). A mistura reacional refluiu durante 2 dias e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar origem a oxima de acetamida na forma de um sólido branco.

Oxima de acetamida (0,75 g, 10 mmol), 1-carboximetileno-oxi-3-nitrobenzeno (1 g, 5 mmol), EDC HCl (1,45 g, 7,5 mmol) e diisopropiletilamina (2,65 mL, 15 mmol) foram dissolvidos em THF (15 mL) e refluíram durante 4 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (60 mL) e água (60 mL). A camada de EtOAc foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 x 60 mL), 1 N HCl (2 x 60 mL) e água (60 mL). Após separação, a camada de EtOAc foi seca e evaporada para dar origem a 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-3-nitrobenzeno.

Bissulfito de sódio (1,5 g, 8,6 mmol), bicarbonato de sódio (1,5 g, 18 mmol) e 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metileno-

oxi-3-nitrobenzeno (1 g, 4 mmol) foram dissolvidos em THF (15 mL) e água (15 mL). O sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 20 minutos, foi diluído com EtOAc (60 mL) e água (60 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 60 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas e evaporadas para dar origem a 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxianilina.

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxianilina (369 mg, 1,8 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (150 mg, 0,9 mmol) deu origem a 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-4-pirimidinoamina. A reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina (20 mg, 0,06 mmol) e 3-hidroxianilina (20 mg, 0,18 mmol) deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (10 mg, 42%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,42 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,49 (ddd, J= 0,9, 2,7 e 8,4 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J= 0,9, 2,7 e 8,4 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2M, 6,88 (ddd, J= 0,6, 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,40 (largo, 1H), 7,49 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ - 167,11; LCMS: tempo de retenção: 18,80 minutos; pureza: 92,01 %; MS (m/e): 409,01 (MH^+).

7.3.471 5-Fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945131)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-

pirimidinoamina (50 mg, 0,16 mmol) e 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxianilina (100 mg, 0,49 mmol) deu origem a N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina.

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis[4-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, carbonato de potássio (100 mg, 0,7 mmol) e iodometano (0,03 mL, 0,5 mmol) deu origem a 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (40 mg, 50%). ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 2,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,65 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J=1,2, 1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J= 2,1 e 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,47 (largo, 1H, NH), 8,71 (largo, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ -167,73; LCMS: tempo de retenção: 22,55 minutos; pureza: 85,43%; MS (m/e): 490,97, (MH^+).

7.3.472 N4-(2-Carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945134)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (20 mg, 0,04 mmol) e NaOH (10 mg, 0,25 mmol) deu origem a N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR

(acetona-d_6): δ 2,63 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,86 (dd, J= 1,8 e 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (largo, 1H, NH), 8,71 (largo, 1H, NH); LCMS: tempo de retenção: 18,00 minutos; pureza 75,13%; MS (m/e): 476,70 (MH^+).

7.3.473 N4-(2-Aminocarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945135)

Uma mistura de 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (20 mg, 0,04 mmol) e NH_4OH concentrado (5 m) em metanol (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado para dar origem a N4-[2-(aminocarbonil)benzo-furan-5-il]-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (acetona-d_6): δ 2,61 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (ddd, J= 0,9, 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J= 0,9, 1,8 e 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 0,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 0,6 e 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J= 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,48 (largo, 1H, NH), 8,68 (largo, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 167,80; LCMS: tempo de retenção: 17,43 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 475,62 (MH^+).

7.3-475 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-metoxi-imino(amino)etileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945175)

De modo análogo à preparação de N2,N4-bis[4-(2-metoxi-imino(amino)etileno-oxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, sal cloridrato de metoxiamina de N4-(4-cianometileno-

oxifenil)-N2-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina e trietilamina deram origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-metoxi-imino (amino)etileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. 1H NMR (acetona-d_6): δ 3,70 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 5,46 (largo, 2H), 6,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, J= 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,22 (largo, 1H, NH), 8,40 (largo; 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 169,05; LCMS: tempo de retenção: 16,49 minutos; pureza: 96,47%; MS (m/e): 440,96 (MH^+).

7.3.476 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926495)

Uma mistura de N2-(3-etoxi ou metoxicarbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (19,8 g, 45 mmol), cloridrato de metilamina (30,63 g, 450 mmol) e diisopropiletilamina (78,07 mL, 450 mmol) em MeOH (450 mL) foi agitada numa garrafa de pressão a 100 °C durante 8 horas (seguido por TLC). A reação foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi diluída com H_2O (6 litros), o sólido obtido foi filtrado, lavado com H_2O e seco para dar origem a 18 g de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)]-2,4-pirimidinodiamina. Alternativamente, a reação de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-aminopiridina com 3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxianilina, em MeOH num tubo de pressão a 110 °C durante 24 horas e ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175 °C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,89 (s

largo, 1H), 7,38 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J=9 Hz), 6,57 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 2,81 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,20 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 426 (MH^+).

7.3.477 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R921219)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoropirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H, 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,0 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 425 (MH^+).

7.3.480 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909251)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 2-hidroxipropilamina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-6-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxipropilamino) carbonilmetileno-oxifenil-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}INMR (DMSO-d6): δ 7,99 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,45 (m, 1H) 4,36 (s, 2H), 4,02 (m,

2H), 3,75 (m, 1H, 3,31 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,00 (m, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,33 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 469 (MH^+).

7.3.481 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-13-(N-3-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R909252)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 3-hidroxipropilamina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-3-hidroxipropilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 7,99 (d, 1H, J=4 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,50 (m, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,11 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 469 (MH^+).

7.3.482 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-[3-(N-isopropilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909254)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)]-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoropirimidinodiamina e isopropilamina reagiram para dar origem a N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,99 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 3H, 6,63 (m, 1H), 439 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,05 (m, 1H),

3,38 (m, 2H), 1,20 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 20,83 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 453 (MH^+).

7.3.483 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-pirrolidino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926703)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e pirrolidina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-pirrolidino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,42 (s largo, 1H), 7,39 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,52 (2q, 1H, J= 6,0 Hz), 3,92 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 3,67 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,32 (d, 6H, J= 6,6 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 24000; LCMS: tempo de retenção: 23,49 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 476 (MH^+).

7.3.485 N4-(4-tert-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metil-amino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926494)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1NMR (CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,88 (d, 1H, 4,2 Hz), 7,58-7,30 (m, 7H), 2,94 (s, 3H), 1,33, (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 22,86 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 434 (MH^+).

7.3.487 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina R940295

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2-hidroxietilamina reagiram para dar origem a N4-(3-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxietilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 21,34 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 453 (M^+); 454 (MH^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,34 (1H, s), 7,76 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,4-7,1 (5H, m), 6,98 (1H, m), 6,7 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,77 (2H, t, J 5 Hz), 351 (2H, m), 1,27 (9H, s).

7.3.490 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-N2-[3-(N-1,3-di-hidroxi-propil-2-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940296)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e 2-amino-1,3-propanodiol reagiram para dar origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-[-3-(1,3-di-hidroxi-propil-2-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,26 minutos; pureza: 97,67 %; MS (m/e): 484 (M^+); 485 (MH^+); 1H NMR (DMSO-d6) δ 9,75 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,25 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,37 (3H, m), 7,23 (1H, m), 6,66 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,87 (1H, m), 3,55 (4H, m), 1,36 (9H, s).

7.3.491 N2-[3-(N-2,3-Di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina R940290

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-isopropil-fenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 3-amino-1,2-propanodiol reagiram para dar origem a N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 20,04 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 470 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,54 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,22 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,85 (1H, d, J= 10 Hz), 7,58 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,25 (1H, t, J= 7,75 Hz), 7,06 (1H, d, J= 7,75 Hz), 6,64 (1H, d, J=10 Hz), 4,47 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,16 (1H, m), 2,96 (1H, m), 1,28 (6H, d, J=6,9 Hz).

7.3.492 5-Fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina R940288

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-isopropil-fenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxil)fenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 23,43 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 409 (M^+), 411 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,90 (1H, s), 9,74 (1H, s), 8,28 (1H, d, J= 4,8 Hz), 8,06 (1H, m), 7,78 (1H, d, J= 7,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,4-7,3 (3H, m), 724 (1H, t, J= 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J= 7,25

Hz), 6,70 (1H, d, J= 7,25 Hz), 4,44 (2H, s), 2,93 (1H, septeto, J= 6,9 Hz), 2,74 (3H, d, J= 4,8 Hz), 1,27 (6H, d, J= 6,9 Hz).

7.3.493 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-dimetilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926718)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidino-diamina e dimetilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-dimetilamino)carbonilbenzo-furan-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,91 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J= 7,8), 7,06 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, J=2,4 e 7,8 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47292; LCMS: tempo de retenção: 17,29 minutos; pureza: 92 %; MS (m/e): 408 (MH^+).

7.3.494 N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R945149)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (700 mg, 1,6 mmol) e piperazina (4 g, 46 mmol) deu origem a N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (520 mg, 66%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,22 (s, 3H), 2,75 (t, J= 5,4 Hz, 4H), 3,40 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,54

(t, J= 5,1 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (ddd, J=1,5, 2,7 e 7,5 Hz, 1H), 7,09 (dt, J=1,5 e 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=0,9 e 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 3,9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ - 168,63; LCMS: tempo de retenção: 14,99 minutos; 93,88%; MS (m/e): 486,96 (MH^+).

7.3.495 N4-(4-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metil-amino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926713)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilaminocarbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47682; LCMS: tempo de retenção: 23,02 minutos; pureza: 90 %; MS (m/e): 434 (MH^+).

7.3.496 N4-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926796)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H,

J= 4,2 Hz), 7,42 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,59 (m, 1H), 6,22 (t, 1H, J=1,8 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,81 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,35 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 428 (MH^+).

7.3.497 5-Etoxicarbonil-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-(3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926800)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil]metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-etoxicarbonil-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-2,4-piridinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a 5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=1,2 e 7,8 Hz), 7,25 (s largo, 2H), 7,13 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,00 (d largo, 1H, J= 9 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,59 (dd, 1H, J=1,5 e 8,4 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, J=7,2 Hz), 4,21 (s, 4H), 2,63 e 2,62 (2s, 3H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 24,12 minutos; pureza: 91%; MS (m/e): 481 (MH^+).

7.3.498 N4-(3,5-Dimetoxifenil-5-etoxicarbonil-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926801)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-etoxicarbonil-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-piridinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-etoxicarbonil-N2-[3-(N-metilamino)

carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (s largo, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,28 (s largo, 1H), 7,12 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 6,84 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H, J=1,8 e 8,1 Hz), 6,25 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 4,31 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,63 e 2,62 (2s, 3H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 25,50 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 482 (MH^+).

7.3.499 N4-(4-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926714)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,90 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,61 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47514; LCMS: tempo de retenção: 23,70 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 424 (MH^+).

7.3.500 N4-(3-Hidroxifenil)-5-trifluorometil-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926742)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar

origem a N4-(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 19,11 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 434 (MH^+).

7.3.501 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926745)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxianilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,41 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 407 (MH^+).

7.3.502 N4-(3,5-Dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945156)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina e piperazina deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 2,23 (s, 6H), 3,24 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 6,81 (dt, J= 1,2 e 8,1 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,24 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 7,29 (s, 2H), 7,98 (d, J= 4,8 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ - 163,88; LCMS: tempo de retenção: 15,94 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 481,12 (MH^+).

7.3.503 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metil-amino)carbonilbenzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina R940291

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N*4-(3-tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino) carbonilbenzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,05 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 434 (MH^+); ^{1}□□□□(DMSO-d6): δ 9,6 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,75 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,47 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, t, J= 8,5 Hz), 7,25 (1H, d, J= 8,5 Hz), 2,89 (3H, d, J= 4,5 Hz), 1,33 (9H, s).

7.3.504 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926505)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2-hidroxietilamina deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,87 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,37 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,1 Hz), 6,77 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,40 (t, 2H, J= 6 Hz); LCMS: tempo de retenção: 16,72 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 456 (MH^+).

7.3.505 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926746)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 3-amino-1,2-propanodiol reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,84 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 444 (MH^+).

7.3.506 5-Fluoro-N2-[2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926715)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidino-diamina e 2-amino-2-metilpropanol reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)carbonil-benzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,05 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 3,46 (d, 2H, J= 5,7 Hz), 1,32 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 17,93 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 452 (MH^+).

7.3.507 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926730)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,47 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 7,42 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,17 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,10 (s largo, 1H), 7,00 (dd, 1H, J= 1,8 e 9,3 Hz), 6,89 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 6,58 (s largo, 1H), 6,50 (dd, 1H, J= 1,5 e 8,1 Hz), 4,51 (2q, 1H, J= 5,7 Hz), 4,44 (s, 2H), 2,88 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 1,33 (d, 6H, J= 5,7 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): - 47198; LCMS: tempo de retenção: 19,66 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 426 (MH^+).

7.3.509 5-Fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-morfolino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926489)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinoamina com morfolina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,95 (s largo, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 4H), 6,97 (s largo, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,67 (dd largo, 1H), 4,48 (septeto, 1H, J= 5,7 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,79

(m, 4H), 1,30 (d, 6H, J= 5,7 Hz), LCMS: tempo de retenção: 22,12 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 492 (MH^+).

7.3.510 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926772)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com piperazina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,20-7,07 (m, 5H), 6,55 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,54 (t, 2H, J= 6 Hz), 3,40 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 2,76 (t, 4H, J= 5,4 Hz); LCMS: tempo de retenção: 12,98 minutos; pureza: 92%; MS (m/e): 439 (MH^+).

7.3.511 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926506)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com 2-hidroxietilamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2-hidroxietilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,95 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 414 (MH^+).

7.3.512 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926508)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(3-etoxi ou metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,64 (s largo, 1H), 9,58 (s largo, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,95 (d largo, 1H), 7,25 (d largo, 2H, J= 6,6 Hz), 7,16-7,07 (m, 4H), 6,53 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,64 e 2,62 (2s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 15,66 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 384 (MH^+).

7.3.513 5-Fluoro-N4-[3,4-(1,1,2,2-tetrafluoroetilenodioxi) fenil]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926732)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[3,4-(1,1,2,2-tetrafluoroetilenodioxi)fenil]-4-pirimidinoamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3,4-(1,1,2,2-tetrafluoroetilenodioxi)fenil]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,14 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,41 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,13 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,51 (dd, 1H, J= 2,1 e 7,5 Hz), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 25765 (pent, 2F), - 25830 (pent, 2F), - 46309; LCMS: tempo de retenção: 24,85 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 497 (MH^+).

7.3.514 N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940254)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com morfolina deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(N-morfolino-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,38 minutos; pureza: 92 %; MS (m/e): 468 (MH^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 9,20 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,43 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,32 (3H, m), 7,14 (1H, t, J= 8,1 Hz), 6,54 (1H, dd, J= 8,1 e 2,0 Hz), 4,77 (2H, s), 3,64 (4H, m), 3,54-3,45 (4H, m), 2,24 (6H, s).

7.3.515 N4-(3-tert-Butilfenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940276)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-tert-butilfenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-(3-tert-butilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,90 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 424 (MH^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 9,46 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,90 (1H, m), 7,30 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,46 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,47 (1H, d, J= 8,1 Hz), 4,26 (2H, s), 2,59 (3H, d, J= 4,5 Hz), 1,20 (9H, s).

7.3.516 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxi-propilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940277)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com 2,3-di-hidroxipropilamina deu origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 20,46 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 484 (MH^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,9 Hz), 8,00 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,93 (1H, t, J= 5,5 Hz), 7,60 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,41-7,17 (4H, m), 6,59 (1H, dd, J= 8,3 e 2 Hz), 3,43 (2H, s), 3,39 (4H, m), 3,16 (1H, m), 1,36 (9H, s).

7.3.517 N4-(3,3-Di-hidroisobenzofuran-1-ona-6-il)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina R940293

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[3-(etoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-N4-(3,3-di-hidroisobenzofuran-1-ona-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 3-amino-1,2-propano-diol reagiram para dar origem a N4-(3,3-di-hidroiso-benzofuran-1-ona-6-il)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,92 minutos; pureza: 92 %; MS (m/e): 483 (M^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 9,80 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,37-8,27 (2H, m), 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, t, J= 4,6 Hz), 7,24 (1H, d, J= 9 Hz), 7,44 (1H, s), 7,37 (1H, d, J= 9 Hz), 7,23

(1H, t, J= 8 Hz), 6,60 (1H, dd, J= 7 e 3,75 Hz) 5,49 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,2-3,1 (1H, m).

7.3.518 N4-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926733)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,45 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J= 2,7 e 8,7 Hz), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H, J= 3,6 e 8,1 Hz), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: tempo de retenção: 17,09 minutos; pureza: 98%; MS (m/e): 428 (MH^+).

7.3.519 N2-[3-(N-2,3-Di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926734)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 3-amino-1,2-propanodiol reagiram para dar origem a N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 8,05 (d, 1H, J= 4,2 Hz),

738-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,46 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H, J= 6,9 e 13,5 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 46574; LCMS: tempo de retenção: 14,85 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 488 (MH^+).

7.3.520 5-Fluoro-N4-(3-metoxifenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926738)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-metoxifenil)-N2-(4-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidino-diamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-metoxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,40 minutos; pureza: 98 %; MS (m/e): 398 (MH^+).

7.3.521 N2-[3-(N-2,3-Di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-N4-(3-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926739)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 3-amino-1,2-propanodiol reagiram para dar origem a N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-N4-(3-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,66 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 458 (MH^+).

7.3.522 N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945140)

De modo análogo à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e piperazina deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,18 (s, 6H), 2,72 (q, J= 5,1 Hz, 4H), 3,32 (t, 2H), 3,52 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,56 (ddd, J=1,2, 2,4 e 8,1 Hz, 1 H), 7,03 (ddd, J=1,2, 1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 3,9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -168,78; LCMS: tempo de retenção: 14,32 minutos; pureza: 88,37%; MS (m/e): 467,06 (MH^+).

7.3.523 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-morfolino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926488)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com morfolina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,19 (t, 1H, J= 1,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,44 (d, 2H, J= 0,9 hz), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,15 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,08 (m, 1H), 7,61 (d largo, 1H, J= 6,9 Hz), 3,8 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 17,21 minutos; pureza: 83%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.524 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926493)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidino-diamina com cloridrato de metilamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,71 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,69 (dd largo, 1H), 2,96 e 2,94 (2s, 3H).

7.3.525 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926497)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com 2-hidroxietilamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-2-hidroxietilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,18 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,80 (s largo, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,10 9t, 1H, 8,4 Hz), 6,85 (dd largo, 1H), 6,62 (dd, 1H, J= 1,5 e 8,1 Hz), 3,70 (t, 2H, J= 4,8 Hz), 3,52 (t, 2H, J= 4,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 14,49 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 424 (MH^+).

7.3.526 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)-carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926500)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-

fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com piperazina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,19 (t, 1H, J= 1,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,43 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), LCMS: tempo de retenção: 12,97 minutos; pureza: 79%; MS (m/e): 449 (MH^+).

7.3.530 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-trifluorometil-fenil)-2,4-pirimidinoamina com cloridrato de metilamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)]-N4-(3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 21,98 minutos, pureza: 86%, MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.531 N4-[4-(4,5-Dicloro-1H-imidazol-1-ilfenil)]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926812)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N-4-[4-(4,5-dicloro-1h-imidazol-1-ilfenil)]-5-fluoro-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-ilfenil)]-5-fluoro-N2-(3-[N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-

pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 21,02 minutos, pureza: 100%, MS (m/e): 502 (MH^+).

7.3.532 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metil-aminocarbonilindol-7-il)- 2,4-piridinodiamina (R926815)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-pirimidinoamina com cloridrato de metilamina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino-carbonilindol-7-il)-2,4-piridinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,97 minutos, pureza: 97%, MS (m/e): 435 (MH^+).

7.3.533 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926484)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e morfolina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (s largo, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,10 (dd largo, 1H, J= 6,9 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J=1,8 e 2,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,27 9s, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,55 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 18,45 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 482 (MH^+).

7.3.534 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926492)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com morfolina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 6,80 9m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80-3,45 (m, 8H); LCMS: tempo de retenção: 19,97 minutos; pureza: 76%; MS (m/e): 492 (MH^+).

7.3.535 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926496)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonimetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzo-furan-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J=1,2 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,99 (dd, 1H, J= 3,3 e 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 2,94 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,05 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.536 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-2-hidroxietilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina (R926498)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzo-furan-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com 2-hidroxietilamina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-2-hidroxietilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,07 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,43 (d, 2H, J=1,5 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 2,1 e 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,23 (s, 4H), 3,72 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 3,53 (t, 2H, J= 6,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 16,21 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 466 (MH^+).

7.3.537 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-1,4-pirimidinodiamina (R926499)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzo-furan-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e piperazina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,49 (d, 2H), 7,30 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,15 (dd largo, 1H, J= 3 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 2,48 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 14,61 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 491 (MH^+).

7.3.538 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926503)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonimetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e piperazina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9,14 (s largo, 2H), 8,04 (d, 3,6 Hz), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,79 (d, d, 1H, J= 9 Hz), 6,43 (d largo, 1H, J= 9,9 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,20 (s largo, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,59 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 14,92 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 481 (MH^+).

7.3.539 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)carboximetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926764)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2-amino-2-metilpropanol deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)carboximetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,47 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,20 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,03 (dd, 1H, J=1,2 e 8,1 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 3 e 8,2 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J= 3 Hz), 6,57 (s largo, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,63

(d, 2H, J= 5,7 Hz), 1,31 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 19,19 minutos; pureza: 89%; MS (m/e): 484 (MH^+).

7.3.540 N2-[3-(N-Ciclo-hexilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926765)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e ciclo-hexilamina deram origem a N2-[3-(N-ciclo-hexilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,20 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,04 (dd, 1H, J=1,2 e 8,1 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 6,53 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,45 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,85 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,45-1,05 (m, 6H); LCMS: tempo de retenção: 23,70 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 494 (MH^+).

7.3.541 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[N-metil-N-(2-hidroxietil)amino]carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926766)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N-metil-N-2-hidroxietilamina deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[N-metil-N-(2-hidroxietil)amino]carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-

pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,92 (s largo, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,18 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J= 1,2 e 8,7 Hz), 6,97 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 6,94 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,70 (d largo, 1H), 6,59 (dd, 1H, J=1,8 e 8,1 Hz), 4,66 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,79 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,56 (t, 3H, J= 5,4 Hz), 3,10 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 16,64 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 470 (MH^+).

7.3.542 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina (R926767)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e homopiperazina deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-homopiperazinocarbonil-benzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 46687; LCMS: tempo de retenção: 14,99 minutos; pureza: 77%; MS (m/e): 505 (MH^+).

7.3.543 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-N2-[3-(N,N-dimetilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R925755)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-

pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de N,N-dimetilamina deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(N,N-dimetil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,16 (d, 1H, J=1,2 Hz), 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), J= 5,6 Hz), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J= 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,43 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 18,70 minutos; pureza: 83%; MS (m/e): 440 (MH^+).

7.3.544 N2-[3-[N,N-Bis-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926781)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N,N-bis(hidroxietil)amina deram origem a N2-[3-[N,N-bis-(2-hidroxietilamino)]carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 3H), 6,78 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,58 (d largo, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,71 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 3,53 (t, 2H, J= 6 Hz), 3,49 (t, 3H, J= 5,4 Hz); LCMS: tempo de retenção: 16,25 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 500 (MH^+).

7.3.545 N2-[3-(N-2,3-Di-hidroxipropilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926782)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-

fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2,3-di-hidroxipropilamina deram origem a N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,37 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J= 2,4 e 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,59 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,48 (m, 4H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47575; LCMS: tempo de retenção: 15,97; pureza: 98%; MS (m/e): 486 (MH^+).

7.3.546 N2-[2-(N-2,3-Di-hidroxipropilamino)carbonilbenzo-furan-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926783)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e 2,3-di-hidroxipropilamina deram origem a N2-[2-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,35 (t, 1H, J= 1,2 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,59 (m, 1H), 4,40 9s, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,03 (t, 1H, J=5,7 Hz), 3,67 (d, 2H, 3,6 Hz), 3,65 (d, 2H, J= 4,2 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): -47578; LCMS: tempo de retenção: 15,72 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 486 (MH^+).

7.3.547 N2-[3-(N-1,3-Di-hidroxi-2-propilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926784)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2-amino-1,3-propanodiol deram origem a N2-[3-(N-1,3-di-hidroxi-2-propilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,08 (d largo, 1H), 7,86 (s largo, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,97 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 3,84 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 16,63 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 496 (MH^+).

7.3.548 N2-[2-(N-1,3-Di-hidroxi-2-propilamino)carbonil-benzofuran-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926785)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e 2-amino-1,3-propanodiol deram origem a N2-[2-(N-1,3-di-hidroxi-2-propilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,08 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,45 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,97 (dd, 1H, J=3 e 8,7 Hz), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 4,19 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 3,75 (d, 4H, J= 5,4 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47745; LCMS: tempo de retenção: 15,09 minutos, pureza: 97%; MS (m/e): 496 (MH^+).

7.3.549 N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R940265)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com morfolina deu origem a N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,66 minutos; pureza: 92 %; MS (m/e): 487 (M^+), 489 (MH^+); ^{1}□□□□ (DMSO-d6): 9,28 (2H, s), 9,01 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 3,6 Hz), 7,65 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,5 (1H, d, J= 2,7 Hz), 7,42 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (1H, t, J= 8,1 Hz), 6,57 (1H, dd, J= 6,6 e 2,2 Hz), 4,79 (2H, s), 3,67 (4H, m), 3,52 (4H, m), 2,29 (3H, s).

7.3.550 N4-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950187)

N4-(3,5-Diclorofenil-4-hidroxi)-N2-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (0,5 g, 1,1 mmol) foi dissolvido em EtOH:morfolina (4 mL : 4mL) e a mistura refluiu durante 1 dia (100 °C, temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C, foi diluída com água e solução salina, filtrada e seca sob pressão reduzida para dar origem a N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,35 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,44 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,39

(m, 4H), 2,68 (m, 4H); LCMS pureza: 92,6%; MS (m/e): 507,89 (M^+, 100).

7.3.551 N4-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950188)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e piperazina reagiram para preparar N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,26 minutos; pureza: 88,5%; MS (m/e): 506,89 (MH^+).

7.3.552 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926776)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,94 minutos; pureza: 73%; MS (m/e): 426 (MH^+).

7.3.553 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945173)

De modo análogo à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(4-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-cianometileno-oxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e sal cloridrato de metilamina deram origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonil-metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (acetona-d_6): δ 2,80 (d, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 6,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, J= 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,20 (largo, 1H, NH), 8,41 (largo, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 169,05; LCMS: tempo de retenção: 17,47 minutos; pureza: 98,99%; MS (m/e): 425,89 (MH^+).

7.3.555 N2-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R909247)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil-2,4-pirimidinodiamina, N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H (DMSO-d6): δ 8,0 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 17,67 minutos; MS (m/e): 425 (MH^+).

7.3.556 N2-(4-Di-hidrobenzofuranil)-fluoro-N4-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R909249)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina e 5-amino-2,3-di-hidrobenzofurano reagiram para dar origem a N2-(4-di-hidrobenzofuranil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 3H); LCMS: tempo de retenção: 19,24 minutos; MS (m/e): 410 (MH^+).

7.3.557 N2-(3-tert-Butilfenil)-N4-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940267)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3-tert-butilfenil)-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N2-(3-tert-butilfenil)-N4-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 22,22 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 424 (MH^+); ^{1}□□□□ ($CDCl_3$): δ 7,98 (2H, m), 7,76 (2H, m), 7,56 (1H, t, J=1,3 Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 7,04 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J= 9 Hz, J=1,3 Hz), 6,80 (1H, 2,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J= 9 e 2,6 Hz), 6,46 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,88 (3H, d, J= 5,1 Hz), 1,31 (9H, s).

7.3.558 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[2-(N-metil-amino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926491)

De modo semelhante à preparação de N4-(etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-

pirimidinodiamina, a reação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[2-(N-metilamino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,59 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, J= 3,6 e 8,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); LCMS: tempo de retenção: 17,76 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.559 N2-(3,5-Dimetoxifenil)-N4-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926810)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N4-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com cloridrato de metilamina deu origem a N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,72 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,27-7,19 9m, 2H), 6,88 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,72 (m, 1H), 6,01 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,80 (s.

7.3.561 N2-(3-Hidroxifenil)-5-trifluorometil-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926741)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-N4-(3-N-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-

pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N2-(3-hidroxifenil)-5-trifluorometil-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 18,52 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 434 (MH^+).

7.3.568 N4-(3-Aminofenil)-N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950254)

N4-(3-Nitrofenil)-N2-[(2H)1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (940 mg, 2,5 mmol) e Pd/C 10% (300 mg, teor de água 50%) foram suspensos em EtOH (7 mL) e 10% HCl aquoso (5 mL) e hidrogenados num aparato Parr durante 3 horas (22 °C, 60 psi). A suspensão foi filtrada em celite e neutralizada por adição de K_2CO_3. Os solventes foram removidos e a pasta preta resultante foi suspensa em MeOH. Adicionou-se sílica gel (4 g) e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$-Acetona, 2:1) para dar origem a 186 mg de N4-(3-aminofenil)-N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido acastanhado. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H, J= 2,4, 9,0 Hz), 6,46 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,28 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,62 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); LCMS pureza: 98,4%; MS (m/e): 352,7 (M^+, 100).

7.3.569 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950200)

N2-(3-Etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (50 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em EtOH:4-(2-aminoetil)morfolina (0,5 mL: 0,5

mL) e a mistura refluiu durante 3 horas (100 °C temperatura do banho de óleo). A mistura foi arrefecida para 22 °C; foi diluída com água e lavada com EtOAc. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$:Acetona, 2:1) para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-morfolino-etilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6 + CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,31 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,20 (dd, 1H, J= 2,7, 8,8 Hz), 6,87-6,99 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,09 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J= 6,3 Hz), 2,28 (t, 2H, J= 6,3 Hz); LCMS pureza: 99,2%; MS (m/e): 524,01 (M^+, 100).

7.3.570 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-N2-[3-N-metilamino) carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950191)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e metilamina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,32 minutos; pureza: 99,3%; MS (m/e): 425,04 (MH^+).

7.3.571 N2-[3-(N-Amino)carbonilmetilenoaminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950192)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-

carbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e amoníaco aquoso reagiram para preparar N2-[3-(N-amino)carbonilmetilenoaminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,59 minutos; pureza: 98,8%; MS (m/e): 411,02 (MH^+).

7.3.572 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950193)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e morfolina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 18,70 minutos; pureza: 85,8%; MS (m/e): 481,05 (MH^+).

7.3.573 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-(N-metil)-piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950194).

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N-metilpiperazina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-(N-metil)piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,75 minutos; pureza: 99,1%; MS (m/e): 494,06 (MH^+).

7.3.574 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxietilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (k950195)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e 2-aminoetanol reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxietilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,23 minutos; pureza: 97,3%; MS (m/e): 455,02 (MH^+).

7.3.575 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)etilenoaminocarbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950196)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N-metil-etilen-1,2-diamina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)etilenoaminocarbonilmetilenoamino-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,34 minutos; pureza: 98,2%; MS (m/e): 468,06 (MH^+).

7.3.576 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950197)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e piperazina reagiram para preparar N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,38 minutos; pureza: 93,2%; MS (m/e): 479,99 (MH^+).

7.3.577 N2-[3-(N-Benzilamino)etilenoaminocarbonilmetileno-aminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950198)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-N4(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N-benzil-etilen-1,2-diamina reagiram para preparar N2-[3-(N-benzilamino)etilenoamino-carbonilmetilenoaminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 17,70 minutos; pureza: 92,5%; MS (m/e): 544,04 (MH^+).

7.3.578 N2-[3-(N,N'-Bis(2-N-hidroxietil)amino)carbonil-metilenoaminofenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950199)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxicar-bonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e N,N'-bis(2-hidroxietileno) amina reagiram para dar origem a N2-[3-(N,N'-bis(2-N-hidroxietil)amino)carbonilmetilenoaminofenil]-N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,81 minutos; pureza: 99,4%; MS (m/e): 499,01 (MH^+).

7.3.579 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950217)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e metilamina reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,41 minutos; pureza: 93,0%; MS (m/e): 383,02 (MH^+).

7.3.580 N2-(3-Aminocarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950219)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e amoníaco aquoso reagiram para preparar N2-(3-aminocarbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,23 minutos; pureza: 95,0%; MS (m/e): 369,03 (MH^+).

7.3.581 N2-[3-(N,N-Dimetilamino)carbonilmetileno-aminofenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (R950220)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-

carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e dimetilamina reagiram para preparar N2-[3-(N,N-dimetilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,59 minutos; pureza: 96,5%; MS (m/e): 397,06 (MH^+).

7.3.582 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-morfolino) carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950221)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e morfolina reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-morfolino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,29 minutos; pureza: 91,5%; MS (m/e): 439,03 (MH^+).

7.3.583 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino) carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950222)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e piperazina reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,04 minutos; pureza: 89,9%; MS (m/e): 438,06 (MH^+).

7.3.584 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-13-[N-(N-metil) piperazino]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950223)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N-metilpiperazina reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[N-(N-metil) piperazino]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 12,06 minutos; pureza: 98,7%; MS (m/e): 452,06 (MH^+).

7.3.585 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950224)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e 2-aminoetanol reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 13,28 minutos; pureza: 97,3%; MS (m/e): 413,04 (MH^+).

7.3.586 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-13-[(N-metilamino) etilamino]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950225)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N-metil-etilen-1,2-diamina reagiram para

preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino)etilamino]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,31 minutos; pureza: 94,7%; MS (m/e): 426,01 (MH^+).

7.3.587 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-2-morfolino-etilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950226)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxi-carbonilmetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e N-morfoliniletilamina reagiram para preparar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-2-morfolino-etilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 12,66 minutos; MS (m/e): 482,39 (MH^+).

7.3.589 R935196: N2-[3-(1-Bis(N-metilaminocarbonil)etoxi) fenil]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinoamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[3-(1-bis(etiloxicarbonil) etoxi)fenil]-5-fluoro-N2-[4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com $Me_2NH.HCl$ e *i*-Pr_2NEt na presença de metanol para produzir N2-[3-(1-bis(N-metil-aminocarbonil)etoxi)fenil]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinoamina. ^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,07 (ap qt, 2H, J= 4,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,65-7,62 (m 2H), 7,36 (s largo, 1H), 7,28 (dd, 1H, J=1,1 e 8,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,87 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,35 (dd, 1H, J=1,1 e 8,8 Hz), 4,54 (q, 1H, J= 6,4 Hz), 2,62 (d, 6H, J= 4,7 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J= 5,8 Hz).

LCMS: tempo de retenção: 19,40 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 497 (MH^+).

7.3.590 R935202: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-[3-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com $Me_2NH.HCl$ para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=4,1 Hz), 7,94 (q, 1H, J= 3,5 Hz), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,12 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 6,47 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 2,63 (d, 3H, J= 4,7 Hz)), 2,08-2,03 (m, 2H). LCMS: tempo de retenção: 17,33 minutos; pureza 98%; MS (m/e): 440 (MH^+).

7.3.591 R935206: N2,N4-Bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil) metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com $Me_2NH.HCl$ e *i*-PrN_2Et na presença de metanol para produzir N2,N4-bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J=1,7 e 8,8 Hz), 7,34 (dd,

1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,56 (d, 6H, J= 4,11 Hz). LCMS: tempo de retenção: 13,85 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 503 (MH^+).

7.3.592 R935212: N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina e Me_2NH-HCl reagiram para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(N-metilamino-carbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (q, 1H, J= 4,7 Hz), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, J= 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 15,82 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.593 R935213: N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-(N-metilamino)carbonil-fur-4-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-metoxicarbonil-fur-4-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina reagiu com Me_2NH.HCl e *i*-Pr_2NEt para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-(N-metilamino)carbonil-fur-4-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,17 (s, 2H), 8,30 (q,

1H, J= 4,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,67 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 6,54 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,2 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,21-4,18 (m, 4H), 2,70 (d, 3H, J= 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,85 minutos; pureza: 91 %; MS (m/e): 492 (MH^+).

7.3.595 R935217: N2,N4-Bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil) metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para produzir N2,N4-bis[1-(N-metilamino-carbonil)metil-indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,97-7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,7 Hz), 2,61 (d, 3H, J= 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 12,54 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 503 (MH^+).

7.3.596 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926486)

Um recipiente reacional seco equipado com um septo de borracha foi carregado com N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (0,019 g, 0,04 mmol) e THF (1 mL). Adicionou-se complexo de borano sulfureto de metilo (0,044 mL, 0,088 mmol) e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. A quantidade de complexo de borano sulfureto de metilo foi evaporada e a reação foi rapidamente arrefecida com MeOH

(CUIDADO: ocorre libertação vigorosa de hidrogénio gasoso durante a adição do MeOH), foi aquecida durante 30 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi novamente suspenso em MeOH, foi extraído com EtOAc, o EtOAc foi evaporado e o resíduo foi purificado por TLC preparativa, obtendo-se N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 6 Hz), 7,26-7,05 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,82 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 6,67 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 4,44 (t, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).

7.3.597 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926490)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina com complexo de borano sulfureto de metilo deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,65 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 8,30 (dd, 2H, J= 2,1 e 9,6 Hz), 7,73 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 7,49 (s largo, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

7.3.598 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926510)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-

pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e complexo de borano sulfureto de metilo deram origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, J= 5,2 Hz), 7,50-730 (m, 2H), 7,16-6,80 (m, 5H), 4,28 (m, 1H), 4,27 (s largo, 4H), 4,22 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,79 (d, 3H, J= 3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,64 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.599 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino-metileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926770)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina com complexo de borano sulfureto de metilo deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,06 minutos; pureza: 75%; MS (m/e): 435 (MH^+).

7.3.600 N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940255)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com complexo de borano sulfureto de metilo deu origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,94

minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 454 (MH^+); ^{1}□□□□ (DMSO-d6): δ 9,16 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,40-7,30 (4H, m), 7,13 (1H, t, 8,1 Hz), 6,55 (1H, dd, J= 8,1 Hz, 3,2 Hz), 4,01 (2H, t, J= 5,7 Hz), 3,65 (4H, t, J= 4,2 Hz), 2,72 (2H, t, J= 5,7 Hz), 2,515 (4H, t, J=4,5 Hz), 2,24 (6H, s).

7.3.601 Bis Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino) etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945142)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina foi tratado com complexo de borano sulfureto de metilo para dar origem a N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etiloxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina, que então foi tratada com 4 N HCl em dioxano (3 mL) seguido de cristalização a partir de MeOH/EtOAc para dar origem a bis Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,17 (s, 6H), 3,66 (m, 10H), 4,26 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 6,93 (dd, J=1,5, 7,2 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,31 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ - 162,93; LCMS: tempo de retenção: 13,25 minutos; pureza: 96,08%; MS (m/e): 453,09 (MH^+).

7.3.603. Sal Dicloridrato de N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945150)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina foi tratado com complexo de borano sulfureto de metilo para dar origem a N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etil-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, que então foi tratada com 4 N HCl em dioxano (3 mL) seguido de cristalização a partir de MeOH/EtOAc para dar origem a bis Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,21 (s, 3H), 3,72 (m, 10H), 4,35 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 6,95 (dt, J= 1,5 e 9,0 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,26 (dd, J= 0,9 e 2,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ - 162,74; LCMS: tempo de retenção: 14,50 minutos; pureza: 94,75%; MS (m/e): 472,98 (MH^+).

7.3.604 Sal Dicloridrato de N4-(3,5-Dimetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R945157)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina foi tratado com complexo de borano sulfureto de metilo para dar origem a N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etiloxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina, que então foi tratada com 4 N HCl em dioxano (3 mL) seguido de cristalização a partir de MeOH/EtOAc para dar origem a bis Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-piperazino)etoxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD):

δ 2,23 (s, 6H), 3,66 (m, 10H), 3,72 (s, 3H), 4,31 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 6,95 (dd, J= 1,8 e 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,32 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 5,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -162,71; LCMS: tempo de retenção: 16,41 minutos; pureza: 97,50%; MS (m/e): 467,12 (MH^+).

7.3.605 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzo-furan-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926501)

A reação de quantidades equivalentes de N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzo-furan-5-il]-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) em metanol a 0 °C, seguido de diluição com éter etílico ou acetato de etilo seco, deram origem ao precipitado. O precipitado resultante foi isolado por filtração (e/ou utilizando técnica centrífuga) para dar origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonil-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,97 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,13 (m, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,38 (t, 4H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,12 minutos; pureza: 89%; MS (m/e): 491 (MH^+).

7.3.606 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926504)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a

reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e cloreto de hidrogénio deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,6 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,25-7,00 (m, 5H), 7,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,54 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 15,34 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 481 (MH^+).

7.3.607 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-13-(2-N-metilaminoetil) fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926509)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,88 minutos; pureza: 92%; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.608 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-13-[2-(N-morfolino)etiloxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926511)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina e cloreto de

hidrogénio deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino) etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,34 (t, 1H, 8,4 Hz), 7,16-6,81 (m, 6H), 4,42 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (s largo, 2H), 3,60 (m, 4H); LCMS: tempo de retenção: 16,39 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 468 (MH^+).

7.3.609 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino) carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926768)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina com tratamento de cloreto de hidrogénio deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,98 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,50 (d largo, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,11 (dd, 1H, J= 3 e 9 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 4,20-3,60 (m, 8H), 3,20 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 14,91 minutos; pureza: 86%; MS (m/e): 505 (MH^+).

7.3.610 Sal de Cloreto de Hidrogénio de 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina R926502)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-

piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonil-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, por tratamento com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano), deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CDC_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J=1,2 e 7,2 Hz), 6,70 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 4,13 (m, 4H), 3,37 (t, 4H, J= 5,4 Hz), 3,38 (t, 4H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 13,40 minutos; pureza: 79%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.611 Sal Dicloridrato de 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926769).

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem a Sal Dicloridrato de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometileno)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,85 (d largo, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,00-6,800 (m, 3H), 4,65 (dd, 2H), 3,60 (m, 8H).

7.3.612 Sal de Cloreto de Hidrogénio de 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926773)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de

Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deram origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,29 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,21-7,05 (m, 5H), 6,83 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,77 (d largo, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,25 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 12,27 minutos; pureza: 91%; MS (m/e): 439 (MH^+).

7.3.613 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N2-[3-[2-(N,N-Dimetilamino)etiloxi]fenil]-N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926771)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, o tratamento de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-[2-(N,N-dimetilamino)etiloxi]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com uma quantidade equivalente de cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-[2-(N,N-dimetilamino)etil-oxi]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,37 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 426 (MH^+).

7.3.614 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940256)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-

piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 15,78 minutos; pureza: 98 %; MS (M/e): 454 (MH^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 10,60 (1H, s), 9,58 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,43 (1H, d, J= 9 Hz), 7,38-7,30 (3H, m), 7,24 (1H, t, J= 9 Hz), 6,70 (1H, d, J= 9 Hz), 4,35 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,84 (4H, m), 3,65-3,50 (2H, m), 3,26 (2H, m), 2,25 (6H, s).

7.3.615 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etil-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940269)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina com cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etiloxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,74 minutos; pureza: 96 %; MS (m/e): 474 (M^+), 475 (MH^+); ^{1}□□□□ (DMSO-d6): δ 10,03 (1H, s), 9,35 (2H, s), 9,06 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,67 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,46 (1H, d, J= 8,7 Hz), 7,39 (1H, s), 7,24 (1H, t, J= 8,1 Hz), 6,66 (1H, d, J= 8,1 Hz), 4,33 (1H, m), 4,07 (1H, d, J= 13 Hz), 3,79 (1H, t, J= 12,5 Hz), 3,56 (4H, m), 3,49 (4H, m), 3,29 (1H, t, J=12,5 Hz), 2,29 (3H, s).

7.3.616 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926816)

De modo semelhante à preparação de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, o tratamento de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina com uma quantidade equivalente de cloreto de hidrogénio (4 M, dioxano) deu origem ao Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 17,04 minutos, pureza: 96%, MS (m/e): 426 (MH+).

7.3.617. N4-(3,4-Etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroxi-metil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926696)

Um balão reacional seco carregado com N4-(3,4-Etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com hidreto de diisobutil-alumínio (DIBALH) (5 equivalentes) em CH_2Cl_2 a -78 °C (a reação foi monitorizada por TLC), seguido de tratamento com sal de Rochell para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,96 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,19 (dt, 1H, J= 3,6 e 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,59 (s, 1H), 4,52 (d, 2H, J= 5,1 Hz), 4,22 (s, 4H); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 46802; LCMS: tempo de retenção: 19,14 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 409 (MH^+).

7.3.618 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(hidroximetil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926700)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxi-carbonil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(hidroximetil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,81 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J=2,4 Hz), 7,12 (dd, 1H, J= 1,8 e 9,0 Hz), 7,07 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,52 (ddd, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 6,30 (s, 1H), 4,71 (s, 2H); ^{19}F NMR (CD_3OD): -47971; LCMS: tempo de retenção: 15,36 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 366 (MH^+).

7.3.619 5-Fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-[4-(isopropoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926705)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina, 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil) benzofuran-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,29 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,56 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,56 (2q, 1H, J= 5,7 Hz), 1,31 (d, 6H, J= 6,0 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47926; LCMS: tempo de retenção: 21,03 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 409 (MH^+).

7.3.620 5-Fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926707)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 5,41 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 4,51 (d, 2H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 16,21 minutos; pureza: 95 %; MS (m/e): 367 (MH^+).

7.3.621 N4-(4-*tert*-Butil)fenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxi-etileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926728)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBAL para dar origem a N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-oxi)fenil]- 2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,29-735 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,57 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -47214; LCMS: tempo de retenção: 22,39 minutos; pureza: 94 %; MS (m/e): 397 (MH^+).

7.3.623 5-Fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-oxi)fenil]-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina R940289

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-oxi)fenil]-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 23,03 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 382 (M^+), 384 (MH^+); ^{1}□□□□ (DMSO-d6): δ 9,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 4,2 Hz), 7,85 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,57 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,33 (1H, t, J= 8,5 Hz), 7,17 (1H, t, J= 8,5 Hz), 7,05 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 2 Hz) 4,94 (1H, t, J= 12 Hz), 3,94 (2H, t, J= 4,7 Hz), 3,76 (2H, m), 2,95 (1H, septeto, J= 6,9 Hz), 1,28 (6H, dd, J= 6,9 Hz, J= 0,6 Hz).

7.3.624 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[(2-hidroxi-metileno)benzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina R940287

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBALH para dar origem a N4-(3-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetileno)benzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina.
LCMS: tempo de retenção: 23,15 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 407 (MH^+); 1□□□□ (DMSO-d6): δ 9,34 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J= 3,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, d, J= 8,7 Hz), 7,60 (1H, t, J= 2,1 Hz), 7,47 (2H, m), 7,34 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J= 8,7 Hz), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J= 5,8 Hz), 4,63 (2H, d, J= 5,8 Hz), 1,35 (9H, s).

7.3.625 5-Fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[(2-hidroxi-metileno]benzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina R940286

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[(2-hidroximetileno)benzofur-5-il]-2,4-pirimidinodiamina.
LCMS: tempo de retenção: 21,93 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 393 (MH^+); ^{1}□□□□ (DMSO-d6): δ 9,33 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,18 (1H, d, J= 3,9 Hz), 8,03 (1H, s), 7,86 (1H, d, J= 7,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,33 (1H, t, J= 7,1 Hz), 7,05 (1H, d, J= 7,1 Hz), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J=5,7 Hz), 4,63 (2H, d, J= 5,7 Hz), 2,90 (1H, septeto, J= 6,9 Hz), 1,26 (6H, d, J= 6,9 Hz).

7.3.626 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxi-etileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940282

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBALH para dar origem a N4-(3-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina.
LCMS: tempo de retenção: 21,63 minutos; Pureza: 98 %; MS (m/e): 396 (M^+).

7.3.627 N4-[3,4-Bis(hidroximetil)fenil]-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940292)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3-etoxicarbonimetileno-oxi-fenil)-N4-[6-(3,3-di-hidroisobenzofuranil-1-ona)]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBALH para dar origem a N4-[3,4-bis(hidroximetil)fenil]-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietileno-

oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,06 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 400 (M^+).

7.3.628 (R935149): N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com 10 eq. de DIBALH (1,0 M em tolueno) a 0 °C em diclorometano. A reação foi rapidamente arrefecida com metanol e diluída com acetato de etilo, seguido da adição de solução aquosa de sal de Rochelle, foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos seguido da adição de sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada em Celite, foi concentrada e o concentrado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar origem à N2-(3,4-etilenodioxifenil)-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil) fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,01 (s largo, 1H), 9,6 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,58 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,31 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,88 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,21-4,19 (m, 4H), 3,56 (s largo, 2H), 1,20 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 20,34 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 411 (MH^+).

7.3.631 (R935154): N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxioxifenil)-2,4-pirimidino-diamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, J= 3,8 Hz),

7,34 (t, 1H, J= 2,3 Hz), 7,19 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 7,14 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, J=1,7 e 7,6 Hz), 4,26 (s, 4H), 3,98 (t, 2H, J= 4,1 Hz), 3,89 (t, 2H, J= 4,1 Hz); LCMS: tempo de retenção: 18,36 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 399 (MH^+).

7.3.633 (R935156): 5-Fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,34 (t, 1H, J= 2,3 Hz), 7,13 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,93 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 4,52 (septeto, 1H, J= 5,7 Hz), 3,95-3,85 (m, 4H), 1,34 (d, 6H, J= 5,7 Hz); LCMS: tempo de retenção: 21,17 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 399 (MH^+).

7.3.636 (R935161): 5-Fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metil) etilfenil]-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetilfenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,27 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,67 (d, 2H, J= 8,8 Hz),

7,38-7,24 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,46 (dd, 1H, J= 8,2 Hz), 4,83 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 4,66 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 3,88 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,67 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 3,66 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 3,38 (d, 2H, J= 5,3 Hz), 1,20 (s, 6H). LCMS: tempo de retenção: 17,17 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 413 MH^+).

7.3.638 (R935170): 5-Fluoro-N4-13-(2-hidroxietoxi)fenil]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para produzir 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 7,51 (dd, 1H; J= 1,7 e 7,6 Hz), 7,30 (ap t, 1H, J= 2,3 e 1,7 Hz), 7,19 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 7,13 (s largo, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 6,61 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 6,28 (dd, 1H, J= 2,3 Hz e 8,2 Hz), 4,84 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 3,92 (t, 2H, J= 5,2 Hz), 3,68 (ap qt, 2H, J= 5,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 14,71 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 357 (MH^+).

7.3.639 (R935171): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-pirimidino-2,4-diamina, N4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metil) etil)fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s,

1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,68 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,29 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,16 (s largo, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, 8,8 Hz), 6,30 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 3,38 (d, 2H, J= 5,3 Hz), 1,20 (s, 6H); LCMS: tempo de retenção: 17,36 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 369 (MH^+).

7.3.641 (R935176): N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidino-diamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J= 1,1 e 8,2 Hz), 7,27 (t, 1H, J= 1,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,18 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 7,05 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 6,61 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,8 Hz), 4,85 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,91 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,68 (qt, 2H, J= 5,3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 17,35 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 399 (MH^+).

7.3.643 (R935178): 5-Fluoro-N2-[3-(2-hidroxietiloxi)fenil]-N4-(2-hidroximetilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(2-carbometoxibenzofur-5-il)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietiloxi)fenil]-N4-(2-hidroximetil-benzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,93 (s, 1H), 9,12 (s,

1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,29 (s largo, 1H), 7,23 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J= 2,3 e 8,2 Hz), 5,47 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 4,80 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 4,55 (d, 2H, J= 5,3 Hz), 3,81 (qt, 2H, J= 5,3 Hz), 3,63 (qt, 2H, J= 53 Hz); LCMS: tempo de retenção: 15,41 minutos; pureza: 88%; MS (*m/e*): 411 (MH^+).

7.3.644 (R935181): N4-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinoamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina: ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 23 Hz), 6,43 (dd, 1H, J= 2,3 Hz, 8,2 Hz), 6,20 (t, 1H, J= 2,3 Hz), 4,80 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 3,83 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,67 (s, 6H), 3,66-3,60 (m, 2H); LCMS: tempo de retenção: 18,78 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 400 (MH^+).

7.3.646 (R935186): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-[3-(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-N4-(3,4-propilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina foi reduzida com DIBALH para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propileno-dioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s,

1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J=1,7 e 8,3 Hz), 4,82 (t, 1H, J= 5,3 Hz), 4,12-4,04 (ap q, 2H, J= 5,3 Hz), 3,86 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,67 (ap qt, 2H, J= 5,3 Hz), 2,07 (q, 2H, J= 5,3 Hz); LCMS: tempo de retenção: 17,95 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 413 (MH^+).

7.3.647 N4-(4-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926720)

A reação de N2-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina e hidróxido de lítio (LiOH) em THF:H_2O à temperatura ambiente deu origem a N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,01 (s largo, 1H), 9,69 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,21 (dd, 1H, J= 6,3 e 10,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, J=10,5 e 16,5 Hz), 3,17 (dd, 1H, J= 6,6 e 16,5 Hz), 1,27 (s, 9H); LCMS: tempo de retenção: 22,53 minutos; pureza: 93 %; MS (m/e): 423 (MH^+).

7.3.648 N4-(4-*tert*-Butilfenil)-N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-5-fluor-2,4-pirimidinodiamina (R926726)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e hidróxido de lítio reagiram para dar origem a N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,88 (s largo, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,68 (d,

2H, J= 8,7 Hz), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,06 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,41 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 4,54 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); ^{19}F NMR (DMSO-d6): 46463; LCMS: tempo de retenção: 22,94 minutos; pureza: 97 %; MS (m/e): 411 (MH^+).

7.3.649 5-Fluoro-N2-[3-(carboximetileno-oxi)fenil]-N4-[4-(isopropoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926731)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e hidróxido de lítio reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 6,19 (s largo, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,63 (d, 2H, J=9,3 Hz), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, J= 9,6 Hz), 6,28 (dd, 1H, J= 2,45 e 9,0 Hz), 4,56 (2q, 1H, J= 6,6 Hz), 3,94 (s, 2H), 1,24 (d, 6H, J= 6,6 Hz); LCMS: tempo de retenção: 20,13 minutos; pureza: 100 %; MS (m/e): 413 (MH^+).

7.3.651 N2-(3-Carboximetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926483)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com LiOH deu origem a N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,90 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,05 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,08 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,40 (dd, 1H, J= 1,8 e

8,2 Hz), 4,53 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); LCMS: tempo de retenção: 18,26 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 413 (MH^+).

7.3.652 N2-(3-Carboximetileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945126).

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-(3-(metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com LiOH deu origem a N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 4,55 (s, 2H), 6,43 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 6,48 (dd, J= 2,1 e 7,2 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 3H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,22 (largo, 1H), 9,28 (largo, 1H), 9,34 (largo, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6): δ - 163,85; LCMS: tempo de retenção: 15,88 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 370,63 (MH^+).

7.3.655 N2-(2-Carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926478)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-4-pirimidinodiamina, por tratamento com LiOH, deu origem a N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,97 (d largo, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,69 (d largo, 1H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 21844; LCMS: tempo de retenção: 16,77 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 381 (MH^+).

7.3.656 N2-(2-Carboxi-indol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926479)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, por tratamento com LiOH, deu origem a N2-(2-carboxi-indol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (d largo, 1H, J=8,7 Hz), 7,30-7,11 (m, 5H), 6,68 (d largo, 1H); LCMS: tempo de retenção: 16,50 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 380 (MH^+).

7.3.657 N4-(4-tert-Butilfenil)-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926481)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, o tratamento por LiOH com N4-(4-tert-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina deu origem a N4-(4-tert-butilfenil)-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9,3 (d largo, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 5H), 1,25 (s, 9H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 21844; LCMS: tempo de retenção: 23,32 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 421 (MH^+).

7.3.658 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-N2-[3-carboximetileno-oxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina R940280

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com LiOH para dar origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-N2-(3-carboximetileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina.

LCMS: tempo de retenção: 23,61 minutos; pureza: 99 %; MS (m/e): 410 (M^+), 412 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,45 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,21 (1H, d, J= 3,9 Hz), 7,98 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,60 (1H, t, J= 2 Hz), 7,44-7,34 (3H, m), 7,24-7,15 (2H, m), 6,54 (1H, d, J= 7,8 Hz), 4,68 (2H, s), 1,36 (9H, s).

7.3.659 N2-(3-Carboximetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950190)

A reação de N2-(3-etoxicarbonilmetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (0,1 g) e LiOH (10 equivalentes) em MeOH:água (1:1, v/v), durante 1 hora à temperatura ambiente, seguida de tratamento com HCl aquoso deu origem ao sólido. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar origem a N2-(3-carboximetilenoaminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 18,23 minutos; pureza: 87,6%; MS (m/e): 412,01 (MH^+).

7.3.660 N2-(Carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietiloxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950230)

De modo semelhante à preparação de N2-(3-carboximetileno-aminofenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a hidrólise de N2-(etoxicarbonil-metilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilenoxi) fenil]-2,4-pirimidinodiamina com LiOH deu origem a N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,15 minutos; pureza: 78,3%; MS (m/e): 413,01 (MH^+).

7.3.661 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950231)

Uma mistura de N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (10 mg), 2-aminoetanol (10 equiv.) e PyBroP (2 equiv.) foi agitada em 0,5 mL de DMF durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água, extraída com EtOAc e a fase orgânica foi seca em $MgSO_4$. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel ($CHCl_3$:Acetona, 2:1) para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonilmetilenoamino-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,98 minutos; pureza: 92,6%; MS (m/e): 455,97 (MH^+).

7.3.662 N2-[3-(N-2-Aminoetilamino)carbonilmetilenoamino-fenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilenoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950232)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxi-etilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e 1,2-etilenodiamina reagiram para dar origem a N2-[3-(N-2-aminoetilamino) carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxi-etilenoxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,31 minutos; pureza: 93,6%; MS (m/e): 454,94 (MH^+).

7.3.663 5-Fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950233)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-

metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e metilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,93 minutos; pureza: 92,9%; MS (m/e): 426,27 (MH^+).

7.3.664 5-Fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-[N-(2-metilamino)etilamino]carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950234)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e N-metiletilenodiamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-metilamino)etilamino]carbonil-metilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,39 minutos; pureza: 97,7%; MS (m/e): 468,96 (MH^+).

7.3.665 N2-[3-[N-(2-N-Benzilamino)etilamino]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950235)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e N-benziletilenodiamina reagiram para dar origem a N2-[3-[N-(2-N-benzilamino) etilamino]carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-

hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,39 minutos; pureza: 97,3%; MS (m/e): 545,01 (MH^+).

7.3.666 5-Fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950236)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e morfolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 15,24 minutos; pureza: 94,6xx%; MS (m/e): 482,40 (MH^+).

7.3.667 N2-[3-(3-N,N-Dimetilaminopropil)aminocarbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950237)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e N,N-dimetilpropano-diamina reagiram para dar origem a N2-[3-(3-N,N-metilaminopropil)aminocarbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,33 minutos; pureza: 91,4%; MS (m/e): 497,47 (MH^+).

7.3.668 N2-[3-[N-(2,3-Di-hidroxipropil)amino]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino) fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950238)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e 1-amino-2,3-propano-diol reagiram para dar origem a N2-[3-[N-(2,3-di-hidroxi-propil)amino]carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 12,86 minutos; pureza: 90,0%; MS (m/e): 486,40 (MH^+).

7.3.669 5-Fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino)carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950239)

De modo semelhante à preparação de N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-N2-[3-[N-(2-hidroxietilamino)]carbonil-metilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoaminofenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietil-amino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e 4-(2-aminoetil) morfolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-N2-[3-(N-morfolinoetilenoamino) carbonilmetilenoaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,52 minutos; pureza: 92,4%; MS (m/e): 525,47 (MH^+).

7.3.692 (R920669): N2,N4-Bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-trifluoro-2,4-piridinodiamina

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (416 mg, 1,9 mmol), 3,4-etilenodioxianilina (0,5 mL, 4,1 mmol), e HCl

concentrado (0,1 mL) em 1:9 acetona/H_2O (10 mL) foi aquecida para o refluxo. Após 1 hora, a reação estava completada, como determinado por TLC. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e adicionou-se EtOAc (30 mL). A camada orgânica foi lavada com 2 N HCl (2 x 15 mL), água (15 mL), e foi seca (Na_2SO_4). A camada orgânica foi filtrada numa almofada de sílica gel, com lavagem do bolo de filtração com EtOAc, e foi concentrada. O material foi purificado por cromatografia (sílica gel, 95:5 diclorometano/acetato de etilo), dando origem a N2,N4-bis(3,4-etilenodioxifenil)-5-trifluoro-2,4-piridinodiamina (380 mg, 44%): R_f 0,27 (sílica gel, 9,5:0,5 diclorometano/ acetato de etilo); p.f. 141-143 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (s largo, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,67 (s largo, 1H), 4,29-4,24 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,2, 157,9, 155,8, 143,7, 132,6, 131,1, 117,5, 117,3, 114,4, 113,2, 110,3, 64,7, 64,5; IR (ATR) 3446 cm^{-1}; ESI MS m/z 447 [$C_{21}H_{17}F_3N_4O_4$ + H]$^+$; HPLC (Método C) > 99% (ADC), t_R = 8,5 minutos Análise Calculada para $C_{21}H_{17}F_3N_4O_4$: C, 56,50; H, 3,84; N, 12,55. Experimental: C, 56,46; H, 4,41; N, 12,57.

7.3.693 (R920668): N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-piridil)-2,4-pirimidinodiamina

Uma mistura de 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (280 mg, 1 mmol), 3-aminopiridina (113 mg, 1,2 mmol), *t*-butóxido de sódio (134 mg, 1,4 mmol), binap (38 mg, 0,06 mmol), e acetato de paládio(II) (14 mg, 0,06 mmol) em 9 mL de tolueno foi purgada com N_2 (3 ciclos de N_2 e vácuo alternados). A mistura foi aquecida para 80 °C (temperatura do banho de óleo). Após 24 horas, a mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e adicionou-se EtOAc (30 mL) e água (10 mL). Após agitação durante 15 minutos, o precipitado foi recolhido por filtração. Um espetro de ^{1}H NMR e espetro de

massa ESI do sólido (150 mg) indicaram o produto (análise de TLC da camada orgânica do filtrado detetou apenas materiais de partida). O produto em bruto foi transformado em pasta em 2 N HCl e a mistura foi filtrada. O filtrado foi neutralizado com 10% NaOH aquoso e foi concentrado. O material foi transformado em pasta com MeOH e os sólidos foram removidos por filtração. O material concentrado foi transformado em pasta em CH_3CN e adicionou-se TFA, dando origem a uma solução. Adicionou-se à solução *N,N*-diisopropiletilamina e o sólido foi recolhido por filtração, com lavagem com CH_3CN seguido de Et_2O, dando origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-piridil)-2,4-pirimidinodiamina (55 mg, 14%): R_f 0,42 (sílica gel, 4:1:0,1:0,1 diclorometano/acetato de etilo/ metanol/hidróxido de amónio concentrado); p.f. 251-253 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,09-8,08 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 4,24 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 155,2, 149,8, 142,9, 141,6, 140,5, 140,0, 139,8, 139,7, 137,5, 132,1, 124,8, 123,0, 116,4, 115,1, 110,9, 64,1, 64,0; IR (ATR) 3264, 3195 cm^{-1}; APCI MS *m/z* 340 $[C_{17}H_{14}FN_5O_2 + H]^+$ Análise Calculada para $C_{17}H_{14}FN_5O_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 58,70; H, 4,20; N, 20,13. Experimental: C, 58,71; H, 4,20; N, 19,51.

7.3.696 (R920670): N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina

A uma solução de 2-cloro-N4-(4-etiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (0,25 g, 0,93 mmol) em etilenoglicol (3 mL), sob azoto à temperatura ambiente, adicionou-se i-Pr_2EtN, 0,93 mmol) seguido de 3,4-etilenodioxianilina (0,17 g, 1,12 mmmol). A mistura reacional foi aquecida para 200 °C durante 5 horas e depois foi arrefecida para a temperatura ambiente. A mistura foi submetida a partição entre H_2O (20 mL) e EtOAc (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL). As camadas

orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas *in vacuo*. O sólido castanho em bruto foi purificado por cromatografia (2:1 $CHCl_3$/EtOAc), dando origem a N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (0,21 g, 60%) na forma de um sólido cor de bronze: R_f 0,42 (4:1 $CHCl_3$/EtOAc); p.f. 163,8-167,2 °C (DSC); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,17 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,64 (s largo, 1H), 4,26-4,21 (m, 4H), 4,03 (q, *J*= 7,0, 2H), 1,42 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,1, 150,6, 143,6, 142,8, 140,3, 140,0, 139,5, 139,3, 134,0, 130,8, 123-2, 117,2, 115,1, 113,6, 109,4, 64,6, 64,0, 15,1; IR (ATR) 3403 cm^{-1}; ESI MS *m/z* 383 $[C_{20}H_{19}FN_4O_3 + H]^+$; HPLC (Método A) 98,1% (ADC), t_R = 12,0 minutos. Análise Calculada para $C_{20}H_{19}FN_4O_3$: C, 62,82; H, 5,01; N, 14,65. Experimental: C, 62,06; H, 5,01; N, 14,35.

7.3.697 (R920671): N4-(4-n-Butiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3,4-etilenodioxianilina deu origem a N4-(4-n-butiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina. O produto em bruto foi purificado por cromatografia (2:1 $CHCl_3$/EtOAc); (0,17 g, 52%) na forma de um sólido cor de bronze: R_f 0,51 (4:1 $CHCl_3$/EtOAc); p.f. 149,6-151,4 °C (DSC); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,75 (m, 2H), 6,62 (s largo, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, *J*= 6,5, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 0,98 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,1, 150,8, 143,6, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9,

130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,4, 68,2, 64,6, 31,6, 19,4, 14,0; IR (ATR) 3365 cm^{-1}; ESI MS m/z 411 [$C_{22}H_{23}FN_4O_3$ + H^+]; HPLC (Método A) 99,0% (ADC), t_R =13,2 minutos. Análise Calculada para $C_{22}H_{23}FN_4O_3$: C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65. Experimental: C, 63,63; H, 5,60; N, 13,38.

7.3.698 (R920672): N4-(4-n-Hexiloxifenil)-N2-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina

De modo semelhante à preparação de N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2-cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina com 3,4-etilenodioxianilina deu origem a N4-(4-n-hexiloxifenil)-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinodiamina. O produto em bruto foi purificado por cromatografia (2:1 $CHCl_3$/EtOAc) (0,22 g, 69%) na forma de um sólido cor de bronze: R_f 0,54 (4:1 $CHCl_3$/EtOAc); p.f. 124,0-125,2 °C (DSC); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 2H), 6,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, J = 6,5, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 4H), 0,93-0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,1, 150,5, 143,5, 143,0, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,3, 68,5, 64,7, 64,5, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; IR (ATR) 3378 cm^{-1}; ESI MS m/z 439 [$C_{24}H_{27}FN_4O_3$ + H]$^+$; HPLC (Método A) > 99% (ADC), t_R = 14,6 minutos. Análise Calculada para $C_{24}H_{27}FN_4O_3$: C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78. Experimental: C, 65,52; H, 6,23; N, 12,66.

7.3.702 N4-(3-Benziloxifenil)-N2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinoamina [NECESSÁRIO R NO.]

Uma mistura de N4-(3-benziloxifenil)-2-cloro-4-pirimidino-

amina (0,25 g, 0,82 mmol), 4-amino-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]-benzeno (0,17 g, 0,82 mmol) e ácido trifluoroacético (0,2 mL) em 1-propanol (10 mL) foi aquecida para 110 °C durante 24 horas. A reação foi concentrada para remover a maior parte do 1-propanol, o produto em bruto foi pré-adsorvido em sílica gel utilizando 95:5 cloreto de metileno/metanol e foi purificado por cromatografia "flash" (95:5 cloreto de metileno/metanol) para dar origem a N4-(3-benziloxifenil)-N2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil]-1,4-pirimidino-amina na forma de um sólido cor de bronze (0,20 g, 52%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,53-7,20 (m, 13H), 7,14 (d J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04 (s, 3H); ESI MS m/z 481 $[C_{26}H_{24}N_8O_2 + H]^+$.

7.3.704 N4-(3-Benziloxifenil)-N2-[4-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinoamina [NECESSÁRIO R NO.]

Uma mistura de N4-(3-benziloxifenil)-2-cloro-4-pirimidino-amina (0,52 g, 1,69 mmol), 4-amino-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxi]benzeno (0,34 g, 1,69 mmol) e ácido trifluoroacético (0,4 mL) em 1-propanol (10 mL) foi aquecida para 110 °C durante 24 horas. A reação foi concentrada para remover a maior parte do 1-propanol. O produto em bruto foi pré-adsorvido em sílica gel utilizando 95:5 cloreto de metileno/metanol e foi purificado por cromatografia "flash" (95:5 cloreto de metileno/metanol) dando origem ao produto requerido N4-(3-benziloxifenil)-N2-[4-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinoamina na forma de um sólido cor de bronze (0,41 g, 51 %): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 7,49-7,04 (m, 14H), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (s, 3H); ESI MS m/z 481 $[C_{26}H_{24}N_8O_2+H]^+$.

7.3.717 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-carboxi-benzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926698)

De modo semelhante à preparação de N4-(4-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2,3-di-hidro-2-carboxibenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e LiOH reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-2,4-pirimidino-diamina.

7.3.721 N2,N4-Bis[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950202)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-amina reagiram para preparar N2,N4-bis[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 24,98 minutos; pureza: 84,6%; MS (m/e): 486,80 (MH^+).

7.3.722 N4-[3-(2-Hidroxietilenoamino)fenil]-N2-[3-(N-(N-metil)-piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950240)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoamino-fenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e N-metilpiperazina reagiram para dar origem a N4-[3-(2-hidroxietilenoxi)fenil]-N2-[3-(N-(N-metil)-piperazino)carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13,36 minutos; pureza: 97,6%; MS (m/e): 495,42 (MH^+).

7.3.723 N4-[3-(2-Hidroxietilenoamino)fenil-N2-[3-(N-piperazino)-carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950241)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(carboximetilenoamino-fenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxietilenoamino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e piperazina reagiram para dar origem a N4-[3-(2-hidroxietilenoamino)fenil]-N2-[3-(N-piperazino)-carbonilmetilenoaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 13:21 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 481,40 (MH^+).

7.3.724 (±)-N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-(3-(3-carboxi-3-D,L-N-ftaloílamino)propilenocarbonilaminofenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950251)

N2,N4-Bis(4-aminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e anidrido N-ftaloíl-DL-glutâmico reagiram em DMF para dar origem a N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(3-(3-carboxi-3-D,L-N-ftaloílamino)propilenocarbonilaminofenil)-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: tempo de retenção: 19,41 minutos; pureza: 95,7%; MS (m/e): 569,98 (MH^+).

7.3.725 (±)-N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(3-carboxi-3-amino)propilenocarbonilaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950255)

(±)-N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(3-carboxi-3-D,L-N-ftaloílamino)propilenocarbonilaminofenil]-2,4-pirimidino-diamina reagiu com hidrazina para dar origem a N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(3-carboxi-3-amino)propileno-

carbonilaminofenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 11,98 minutos; pureza: 90,1%; MS (m/e): 440,3 (MH^+).

7.3.728 N2-(3-Etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-etoxi-carbonil-N4-(3,4-tetrafluoroetilenodioxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926799)

De modo semelhante à preparação de N2-(3-hidroxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina, a reação de 3-aminofenoxiacetato de etilo com 2-cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-tetrafluoroetilenodioxifenil)-4-pirimidinoamina deu origem a N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil)-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-tetrafluoroetilenodioxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. MS (m/e): 567 (MH^+).

7.3.729 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-biotiniletilamino]carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926811)

A uma solução de D-(+)-biotina e N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-hidroxietilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em DMF a -20 °C adicionou-se diisopropiletilamina e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A esta mistura adicionou-se hexafluoro-fosfato de benzotriazolo-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfónio (BOP) e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi rapidamente arrefecida com água e extraída com acetato de etilo. O extrato de acetato de etilo foi lavado com solução aquosa de $NaHCO_3$ e por fim com água. O resíduo obtido após a remoção do solvente foi purificado por TLC preparativa para dar origem à N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-biotiniletilamino]carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina desejada. LCMS: tempo de retenção: 19,29 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 682 (M^+).

7.3.730. 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metil-N-2-hidroxietil)carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926725)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina com 2-(N-metil)etanolamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 14,87 minutos; pureza: 98%; MS: 438 (MH^+).

7.3.731 N2,N4-Bis(3-etoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926228)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-etoxicarbonilanilina deu origem a N2,N4-bis(3-etoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 26,55 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 425 (MH^+).

7.3.734 N2-(3-Etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R925745)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-etoxicarbonilanilina deram origem a N2-(3-etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (s largo, 1H), 7,94 (s largo, 1H), 7,90 (d largo, 1H), 7,68 (d largo, 1H, J= 7,5

Hz), 7,35 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J= 3 e 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,64 (s largo, 1H), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,26 9s, 4H), 1,35 (t, 3H, J= 7,5 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -47247; LCMS: tempo de retenção: 15,88; pureza: 100%; MS (m/e): 411 (MH^+).

7.3.735 N4-(3,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920394)

Uma solução de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo (1 equivalente) e 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (1,2 equivalentes) em MeOH foi agitada num tubo selado a 100 °C durante 24 horas. Por arrefecimento para a temperatura ambiente, foi diluída com acetato de etilo. O sólido resultante foi filtrado e lavado com uma mistura de acetato de etilo: n-hexanos (1:1; v/v) para dar origem a N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,05 (s largo, 1H), 9,83 (s largo, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,98 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39,9m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 4,37 (s, 2H0, 2,63 (d, 3H, J= 3,3 Hz); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 404 (MH^+).

7.3.736 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920396)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,21 (s largo, 1H), 10,00 (s

largo, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,00 (d largo, 1H, J=4,2 Hz), 7,77 (dd, 2H, J= 2,1 e 7,6 Hz), 7,37 (dd, 2H, J= 2,1 e 7,6 Hz), 7,17 9m, 3H), 8,63 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 4,37 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, 4,5 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 402 (MH^+).

7.3.736.1 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920397)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,02 (s largo, 1H), 9,76 (s largo, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,97 (d largo, 1H, J= 4,8 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,63 (d, 1H, J= 2,7 Hz); LCMS: pureza: 91%; MS: 434 (MH^+).

7.3.737 5-Fluoro-N4-(5-metilpiridin-2-il)-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920398)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(5-metil-piridin-2-il)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 11,35 (s largo, 1H), 10,70 (s largo, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 3,0 Hz),

8,12 (d largo, 1H, J= 9,3 Hz), 8,03 (d largo, 1H, J= 4,2 Hz), 7,82 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,30 (dd largo, 1H, J= 8,1 Hz), 7,19 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,55 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 4,41 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 3,6 Hz), 2,36 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 382 (M^+).

7.3.738 5-Fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920399)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,00 (s largo, 1H), 9,60 (s largo, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 4,40 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 3,6 Hz), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.739 N4-(5-Cloropiridin-2-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R920405)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carhonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,04 (s largo, 1H), 9,53 (s largo, 1H), 8,40 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,22 (m, 2H),

7,88 (d largo, 1H, J=4,5 Hz), 7,86 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,19 (m, 2H), 6,51 (dd largo, 1H, J= 1,2 e 9 Hz), 4,38 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, J= 3,3 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 403 (MH^+).

7.3.740 N4-(6-Cloropiridin-3-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R920406)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,72 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,93 (t, 1H, J= 3,0 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, 1H, J= 4,8 Hz), 6,50 (dd largo, 1H, J= 7,8 Hz), 4,4 (s, 2H, 2,63 (d, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 403 (MH^+).

7.3.741 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(4-metilpiridin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina (R927016)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(4-metilpiridin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.742 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R920407)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometil-fenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3-trifluoro-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,835 (s largo, 1H), 9,54 (s largo, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,94 (m, 2H), 7,78 (s largo, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,03 (d largo, 1H, J= 9,3 Hz), 6,55 (d largo, 1H, J= 7,5 Hz), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 452 (MH^+).

7.3.743 N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R920408)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,91 (s largo, 1H), 9,64 (s largo, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d largo, 1H, J= 4,8 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,27 (s largo, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (dd largo, 1H, J= 7,2 Hz), 4,36 (s, 1H), 2,62 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 448 (MH^+).

7.3.744 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R920410)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,08 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,99 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,67 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 7,40 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 4,44 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): -16973 e - 45983; LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 486 (MH^+).

7.3.745 N4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926827)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. LCMS: pureza: 96%; MS: 412 (MH^+).

7.3.746 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926828)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-

pirimidinodiamina, a reação de 3-amino-6-metoxifenoxi-acetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,30 (d, 1H, 2,4 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 455 (MH^+).

7.3.747 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926829)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-amino-4-metoxifenoxi-acetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 47650; LCMS: pureza: 100%; MS: 414 (MH^+).

7.3.748 N4-(3-Clorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926832)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de 3 N-metilo com 2-cloro-N4-(3-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3-clorofenil)-5-fluoro-N2-[3-

(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,12 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,35 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,19 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS: 402 (MH^+).

7.3.749 5-Fluoro-N4-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926833)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxi-5-trifluoro-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 466 (MH^+).

7.3.750 5-Fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926834)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,70 (s largo, 2H), 8,12 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,96 (m, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,57 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 4,35 (s, 2H),

3,74 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 414 (MH^+).

7.3.751 5-Fluoro-N4-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926835)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-trifluoro-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,9 S largo, 1H), 9,62 (s largo, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,04 (dd largo, 1H, J= 7,2 Hz), 7,82 (t, 1H, 2,7 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,55 (d largo, 1H, J= 6,9 Hz); 4,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (d, 3H, J= 4,0 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS: 466 (MH^+).

7.3.752 5-Fluoro-N4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926838)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-trifluoro-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J= 9,6 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,51 (d largo,

1H, J= 9,9 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 88%; MS: 454 (MH^+).

7.3.753 N4-(3-Cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926839)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,96 (s largo, 1H), 7,81 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,67 (d largo, 1H, J=8,4 Hz), 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,54 (d largo, 1H, J=72 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,2 Hz), 2,27 (s, 3H); LCMS: pureza: 80%; MS (m/e): 415 (M^+).

7.3.754 N4-(2-Cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926840)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(2-cloro-5-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(2-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,80 (s largo, 2H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,53 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 4,30 (s, 1H), 2,18 (s, 3H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 416 (MH^+).

7.3.755 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926830)

A reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina com isopropilamina (5 equivalentes) na presença de diisopropil-etilamina (5 equivalentes) em MeOH, num tubo selado a 80 °C durante 24 horas, deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,77 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,28 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J= 1,8 e 7,8 Hz), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,92 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 454 (MH^+).

7.3.756 N2-[3-(N-Ciclopropilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926848)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(etoxicarbonilmetileno-oxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina com ciclopropilamina deu origem a 5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(N-ciclopropilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,17 (s largo, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 43 (s, 2H), 4,2 (s largo, 4H), 2,65 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,45 (m, 2H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 452 (MH^+).

7.3.757 N4-(4-Ciano-3-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926851)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(4-ciano-3-metilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-ciano-3-metilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,7 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,00-7,50 (m, 3H), 7,40-7,00 (m, 3H), 6,50 (m largo, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 407 (MH^+).

7.3.758 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926855)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il) fenil]-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[3-(tetrazol-5-il) fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,04 (s largo, 1H), 9,65 (s largo, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,00 (d largo, 1H, J= 6,6 Hz), 7,91 (d largo, J= 3,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,57 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 723 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,46 (dd largo, 1H, J=1,8 e 8,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, 4,2 Hz); LCMS: pureza: 83%; MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.759 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(N-metilftalimino-4-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926856)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metilftalimido-4-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(N-metilftalimido-4-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,95 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,88 (d largo, 1H, J= 4,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,38 (s largo, 1H), 7,22 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 7,14 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,50 (dd, 1H, J=1,8 e 9,0 Hz), 4,28 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 451 (MH^{+}).

7.3.760 N4-(2,5-Dimetoxi-4-clorofenil)-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926859)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com N4-(2,5-dimetoxi-4-clorofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(2,5-dimetoxi-4-clorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 6,92 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=2,4 e 8,4 Hz), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 460 (MH)-; 462 (MH^{-}).

7.3.761 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926862)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,95 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,83 (s e d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 6,48 (1H, J= 2,4 e 7,5 Hz), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): - 17446; LCMS: pureza: 94%; MS (m/z): 494 (MH^+).

7.3.762 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926870)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxa-diazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 512 (MH+).

7.3.763 N4-[3-(2-(3-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il) fenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926871)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4-pirimidinoamina deu origem a N4-[3-(2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 546 (MH^+).

7.3.764 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[4-trifluorometoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926879)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[4-trifluoro-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,05 (s largo, 1H), 9,74 (d largo, 1H, J=1,5 Hz), 8,22 (d, 1H, J=4,2 Hz), 7,99 (d largo, 1H, J=4,5 Hz), 7,86 (m, 2H), 7,32 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,65 (d largo, 3H); LCMS: pureza, 92%; MS (m/e): 452 (MH^+).

7.3.765 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[4-trifluorometilfenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926880)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-

metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometil-fenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-N4-[4-trifluorometil-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,10 (s largo, 1H), 9,72 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 8,26 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,00 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,31 (s largo, 1H), 7,17 (d, 2H, J= 5,4 Hz), 6,59 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.766 N4-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (R926881)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): 810,20 (s largo, 1H), 9,81 (s largo, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,23 (dd largo, 1H, J= 8,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,98 (d largo, 1H, J= 4,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,17 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,2 Hz); LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 470 (MH^+).

7.3.767 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R926883)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de 3 N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)

carbonilmetileno-oxifenil)-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,17 (s largo, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J= 9,6 Hz), 4,32 (s, 2H), 2,60 (d, 3H, J= 3,6 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS 9m/e): 436 (MH^+).

7.3.768 5-Fluoro-N4-(2-metoxipiridino-5-il)-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926886)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-metoxipiridin-5-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-(2-metoxi-piridin-5-il)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,36 (s largo, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J= 3 Hz), 8,05 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 7,08 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,46 (dd, 1H, J= 2,4 e 7,8 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 399 (MH^+).

7.3.769 5-Fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R927023)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N4-

[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,65 (s largo, 1H), 9,45 (s largo, 1H), 8,55, (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,99 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,52 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 3,69 (t, 2H, J= 4,5 Hz), 2,63 (d, 3H, J= 2,7 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 429 (MH^{+}).

7.3.770 N4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R920404)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonimetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,05 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,91 (d largo, 1H, J= 4,8 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,40 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 429 (MH^{+}).

7.3.771 N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R927042)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de 3-aminofenoxiacetamida de N-metilo com 2-cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-

pirimidinoamina deu origem a N4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,89 (s largo, 1H), 9,66 (s largo, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,95 (d largo, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,26 (s largo, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (d largo, 1H, J= 7,8 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (d, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 432 (MH^+).

7.3.772 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R920411)

Uma solução de 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina (1,1 equivalentes) e 3-hidroxi-anilina (1 equivalente), num tubo selado, foi aquecida a 100 °C durante 24 horas. A solução resultante foi diluída com EtOAc e o sólido obtido foi filtrado, lavado com uma mistura de EtOAc:n-hexanos (1:1; v/v), seco e analisado para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,72 (dd, 1H, J= 3,0 e 9,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J= 1,2 e 9,0 Hz), 7,22 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,85 (m, 2H), 6,73 (dd, 1 H, J= 2,4 e 8,7 Hz); ^{19}F NMR (CD_3OD): 16967 e - 46027; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 415 (MH^+).

7.3.773 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(3-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926866)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4-pirimidino-amina deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-

oxadiazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,72 (s largo, 1H), 7,96 (d largo, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J=2,1 Hz), 6,91 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H, J=1,8 e 6,9 Hz); LCMS: pureza: 80%; MS (m/e): 441 (MH^+).

7.3.774 N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926794)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 377 (MH^+).

7.3.775 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926885)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,99 (s largo, 1H), 9,61 (s largo, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,93 (d largo, 1H, J= 7,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,03 (m, 4H), 6,43 (m, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d6): -16097; LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 381 (MH^+).

7.3.776 N4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926887)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-

metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,98 (s largo, 2H), 8,20 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,72 9m, 1H), 6,90 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,81 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 358 (MH^+).

7.3.777 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(5-metilpiridin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina (R927017)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(5-metilpiridin-2-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,39 (s largo, 1 1H), 10,59 (s largo, 1H), 8,58 (s, 1H0, 8,41 (d, 1H, J= 3 Hz), 8,12 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,82 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=9 Hz), 7,05 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,38 (dd, 1H, 1,2 e 6,9 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 312 (MH^+).

7.3.778 N4-(6-Cloropiridin-3-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R927018)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,10 (s largo, 1H), 9,64 (s largo, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,22 (d, 1H,

J=4,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,01 (m, 3H), 6,42 (d largo, 1H, J= 8,4 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 332 (MH^+).

7.3.779 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R927019)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinoamina deu origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,50 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,83 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,04 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,93 (m, 2H), 6,52 (m, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 365 (MH^+).

7.3.780 N4-(5-Cloropiridin-2-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R927020)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-N4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,80 (s largo, 1H), 9,77 (s largo, 1H), 8,45 (d largo, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,15 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,85 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,06 (m, 3H), 6,43 (d largo, 1H, J= 7,2 Hz); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 332 (MH^+).

7.3.781 N4-(4-Cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926860)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 3-hidroxianilina com 2-cloro-N4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 8,86 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J= 3,2 e 8,1 Hz), 3,48 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD): - 46968.

7.3.782 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R927026)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 5-amino-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,28 (s largo, 1H), 10,18 (s largo, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,96 (s largo, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (d largo, 2H, J= 9,0 Hz), 3,88 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 413 (MH^+).

7.3.783 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R927027)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 5-amino-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-

d6): δ 9,70 (s largo, 1H), 9,50 (s largo, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 448 (MH^+).

7.3.784 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926863)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-metoxicarbonil-5-trifluoro-metilanilina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,98 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,05 (t, 1H, 7,8 Hz), 6,49 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz), 3,80 (s, 3H); LCMS: pureza: 82%; MS (m/e): 423 (MH^+).

7.3.785 N2-(4-Cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926857)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 4-cloro-2,5-dimetoxianilina deu origem a N2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (m, 2H, 6,72 (dd, 1H, J= 1,8 e 7,8 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 390 (MH^+).

7.3.786 N2-(3-Bromo-5-trifluorofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926846)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-bromo-5-trifluorometilanilina deu origem a N2-(3-bromo-5-trifluorofenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d largo, 1H, J= 7,2 Hz), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,02 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J= 1,8 e 7,8 Hz); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 442 (MH^+).

7.3.787 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926841)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-(1H-pirazol-3-il)anilina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 84%; MS 363 (MH^+).

7.3.788 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926842)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-(tetrazol-5-il)anilina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,05 (s largo, 1H), 9,80 (s largo, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,3 Hz),

7,86 (d, 1H, J= 8,1 Hz) 7,65 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,44 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,19 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,49 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz); LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 364 (MH^+).

7.3.789 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926831)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina deu origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 76%; MS (m/e): 364 (MH^+).

7.3.790 N2-(3-Cloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodimina (R926844)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-cloro-4-trifluorometoxianilina deu origem a N2-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodimina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,70 (s largo, 1H), 9,48 (s largo, 1H), 8,15 (d largo, 1H, J=3,6 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,20 9m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,53 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 414 (MH^+).

7.3.791 5-Fluoro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926843)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-4-pirimidinoamina com 3-(tetrazol-5-il)anilina deu origem a 5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,91 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,76 (dd largo, 1H, J=1,5 e 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,46 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,64 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,11 (m, 4H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 407 (MH^+).

7.3.792 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926845)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-4-pirimidinoamina com 4-metoxi-2-metilanilina deu origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,30 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,22 (s largo, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.793 N2-[5-(N-Aminocarbonilmetileno-2-oxo-1,3-oxazol-3(2H)-il)fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926847)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-amina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-4-pirimidinoamina com 2-[5-amino-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida deu origem a N2-[5-(N-amino-carbonilmetileno-2-oxo-1,3-oxazol-3(2H-il)fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR

(CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=2,4 e 8,1 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,19 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J= 2,7 e 9 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,21 (m, 4H).

7.3.794 N2-[3-(2-Etoxicarbonilmetileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926874)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina com 3-(2-etoxicarbonilmetileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)anilina deu origem a N2-[3-(2-etoxicarbonilmetileno-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,52 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,12 (s largo, 1H), 7,03 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,46 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,19 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 451 (MH^+).

7.3.795 N2,N4-Bis(3-boronilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926836)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1 equivalente) e ácido 3-aminofenilborónico (3 equivalentes) em MeOH foi aquecida num tubo selado a 100 °C durante 24 horas. A mistura resultante foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi acidificada com 2 N HCl e o sólido obtido foi filtrado, lavado com água, seco e analisado para dar origem a N2,N4-bis(3-boronilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,40 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,25 (d, 8,4 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,63 (t largo, 3H), 7,48 (d, 1H,

J= 6,9 Hz), 7,30 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,12 (t, 1H, J=2,5 Hz); LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 368 (MH^+).

7.3.796 N2-(3-Boronilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926837)

De modo semelhante à preparação de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinoamina, a reação de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-4-pirimidinoamina com ácido 3-aminofenilborónico deu origem a N2-(3-boronilfenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.797 (+)-N4-(3,4-Difluorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R927030)

Uma mistura de quantidades equivalentes de 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e (+)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano em MeOH foi agitada num tubo selado a 80 °C durante 48 horas, foi arrefecida para a temperatura ambiente e diluída com uma mistura de n-hexanos:EtOAc (1:1; v/v). O sólido formado resultante foi filtrado, lavado com uma mistura de EtOAc:n-hexanos (1:1; v/v), seco e analisado para dar origem a (+)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,21 (s largo, 1H), 9,80 (s largo, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,94 (s largo, 1H), 7,43 (m, 3H0, 7,15 (d largo, 1H, J= 8,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,35 (dd, 1H, J= 6,0 e 6,3 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5), 3,22 (dd, 1H, J= 9,0 e 6,0 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 417 (MH^+).

7.3.798 (+)-N4-(4-Clorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxi-carbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927024)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N4-(4-clorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,29 (s largo, 1H), 9,89 (s largo, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,69 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 5,36 (dd, 1H, J= 6,3 e 5,7 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J= 5,4 e 5,7 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 415 (MH^+).

7.3.799 (±)-N4-(3,4-Diclorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R927031)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonil-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,13 (s largo, 1H), 9,70 (s largo, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,37 (s largo, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,35 (dd, 1H, J= 6,6 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, J=10,5 e 11,1 Hz), 3,21 (dd, 1H, J= 6,0 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.800 (±)-N2-(2,3-Di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927032)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,03 (s largo, 2H), 8,18 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,68 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 7,27 (s largo, 1H), 6,98 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,44 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,33 (dd, 1H, J= 5,7 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, J= 10,8 e 11,1 Hz), 3,10 (dd, 1H, J= 6,3 e 6,6 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 442 (MH^{+}).

7.3.801 (±)-N2-(2,3-Di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927025)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzo-furan-5-il)-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,10 (s largo, 1H), 9,70 (s largo, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,41 (s largo, 1H), 7,12 (dd largo, 1H, J=8,4 Hz), 6,79 (m, 2H), 5,35 (dd, 1H, J= 5,7 e 6,0 Hz), 4,2A (t, 2H, J=

5,1 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 3,52 (dd, 1H, J=11,1 Hz), 3,24 (dd, 1H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 442 (MH^+).

7.3.802 (+)-N2-(2,3-Di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina (R927028)

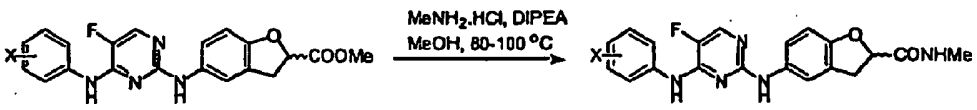
De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,32 (s largo, 1H), 9,90 (s largo, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,80 (d largo, 1H, J=6,9 Hz), 7,73 (s largo, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,36 (s largo, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,33 (dd, 1H, J= 6,0 e 6,6 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H, J=10,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J= 6,0 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 465 (MH^+).

7.3.803 (±)-N2-(2,3-Di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927029)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, a reação de (±)-5-amino-2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofurano com 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina deu origem a (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 10,36 (s largo, 1H), 9,93 (s largo, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,91 (s largo,

1H), 7,38 (m, 3H), 7,15 9 d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 5,33 (dd, 1H, J= 6,3 e 6,6 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H, J= 10,5 e 10,8 Hz), 3,22 (dd, 1H, J= 6,0 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 461 (MH^+).

Ésteres foram transformados em amidas permitindo o esquema ilustrado em baixo:



7.3.804 (±)-N4-(3,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R927035)

Uma mistura de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina, metilamina Cloreto de Hidrogénio (5 equivalentes) e diisopropiletilamina (5 equivalentes) em MeOH foi agitada num tubo selado a 80 °C durante 24 horas. A solução resultante foi diluída com água e o precipitado obtido foi filtrado, lavado com água, seco e analisado, dando origem a (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,07 (dd, 1H, J= 6,6 e 6,3 Hz), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 416 (MH^+).

7.3.805 (±)-N4-(4-Clorofenil)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metil-amino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R927036)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidro-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metil-amina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N4-(4-clorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (±)-N4-(4-clorofenil)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,84 (dd, 2H, J= 2,7 e 9,3 Hz), 7,51 (s largo, 1H), 7,32 (d largo, 2H, J= 8,7 Hz), 7,23 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,07 (dd, 1H, J= 6,0 e 6,3 Hz), 3,39 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 H_2); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 414 (MH^+).

7.3.806 (±)-N4-(3,4-Diclorofenil)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927037)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidro-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metil-amina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (±)-N4-(3,4-dicloro-fenil)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,76 (d largo, 1H, J= 9,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,43 (s largo, 1H), 7,24 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,07 (dd, 1H, J= 6,3 e 6,6 Hz), 3,39 (dd, 1H, J=10,5 Hz), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 Hz), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.807 (±)-N4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927038)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidro-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metil-amina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (+)-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-N2-[2,3-di-hidro-2-(N-metil amino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,39 (d largo, 1H, J= 2,4 Hz), 7,06 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,31 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,07 (dd, 1H, J= 6,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (dd, 1H, J= 7,8 e 10,5 Hz), 3,19 (dd, 1H, J= 5,7 e 6,3 Hz), 2,77 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 4-41 (MH^+).

7.3.808 (±)-N2-[2,3-Di-hidro-(N-metilamino)carbonilbenzo-furan-5-il]-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R927039)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidro-benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metil-amina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxi-etileno-oxi)piridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (±)-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxietileno-oxi)piridin-5-il]-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,50 (d largo, 1H, J= 3,0 Hz), 8,02 (d largo, 2H, J= 3,6

Hz), 7,94 (dd, 2H, J= 2,7 e 5,1 Hz), 7,52 (s largo, 1H), 7,20 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,05 (dd, 1H, J= 6,3 e 6,6 Hz), 4,80 (t, 1H), 4,23 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 3,69 (q, 2H, J= 5,4 Hz), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 e 9,9 Hz), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 441 (MH^+).

7.3.809 (±)-N2-[2,3-Di-hidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R927040)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metilamina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (±)-N2-[2,3-di-hidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 464 (MH^+).

7.3.810 (±)-N2-[2,3-Di-hidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-N4-(3,4-difluorometileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R927041)

De modo semelhante à preparação de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina, a reação de metilamina Cloreto de Hidrogénio com (±)-N2-(2,3-di-hidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina deu origem a (±)-N2-[2,3-di-hidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-N4-(3,4-difluorometileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. 1H NMR (DMSO-d6): d 9,46 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,05 (m, 3H),

7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,23 (d largo, 1H, 1= 7,5 Hz), 6,70 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,04 (dd, 1H, J= 6,6 Hz), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H, J= 5,7 e 6,6 Hz), 2,60 (d, 3H, J= 3,9 Hz); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 460 (MH^+).

7.3.812 Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R920395)

A uma solução de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (1 equivalente) em MeOH a 0 °C adicionou-se HCl (4 M, dioxano, 1,1 equivalentes) gota-a-gota e o sistema foi agitado durante 5 minutos. A solução resultante foi diluída com EtOAc e o sólido obtido foi filtrado, lavado com EtOAc, seco e analisado para dar origem a Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d6): δ 9,80 (s largo, 2H), 8,12 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,89 (d largo, 1H, J= 4,5 Hz), 7,18 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 6,60 (d largo, 2H, J= 8,1 Hz), 4,36 (s, 2H), 4,10 (t, 2H, J= 3,9 Hz), 3,27 (t, 2H, J= 3,9 Hz), 2,62 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 98%, MS (m/e): 425 (MH^+).

7.3.813 Sal do Ácido Trifluoroacético de N4-(3,4-Etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926826)

De modo semelhante à síntese de Sal de Cloreto de Hidrogénio de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina, a reação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina com ácido trifluoroacético deu origem a Sal do Ácido

Trifluoroacético de N4-(3,4-Etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9,40 (s largo, 1H), 9,36 (s largo, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,94 (d largo, 1H), 7,22 (m, 4H, 7,11 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,51 (d largo, 1H, J= 7,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,21 (s largo, 4H), 2,63 (d, 3H, 3,3 Hz).

7.3.814 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926752)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-[(1M-indol-6-il]-N2-[4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J= 0,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,15 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J=2,1 e 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,41 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 437 (MH^+).

7.3.815 5-Fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926753)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidino-amina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil-N2-[3-[(N-

metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. 1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,95 (s largo, 1H), 9,83 (s largo, 1H), 9,38 (s largo, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,10 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz), 7,03 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 2,08 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 398 (MH^+).

7.3.816 5-Fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926754)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-4-pirimidino-amina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-di-hidroxiboril-fenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,38 (s largo, 1H), 9,22 (s largo, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,06-7,81 (m, 4H), 7,51 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,44 (dd, 1H, J= 2,4 e 7,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,8 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.817 5-Fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926755)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-4-pirimidino-amina e 3-hidroxianilina reagiram para produzir 5-Fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,68 (s largo, 1H), 9,35 (s largo, 1H),

9,22 (s largo, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,31 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J= 8,4 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 341 (MH^+).

7.3.818 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-borilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926756)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-di-hidroxiborilfenil)-4-pirimidino-amina e 3,4-etilenodioxianilina reagiram para produzir N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxiborilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,46 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,95 (s largo, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,29 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,40 (s, 4H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.819 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926757)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,32 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,32 (td, 2H, J=1,8 e 8,1 Hz), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,46 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,4 Hz), 4,31 (s, 2H), 2,65 (d,

3H, J= 4,8 Hz), 2,14 (s, 3H); LCMS: pureza 99%; MS (m/e): 398 (MH^+).

7.3.820 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926758)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] anilina reagiram para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,13 (s largo, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=4,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,28 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,65 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 440 (MH^+).

7.3.821 5-Fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926759)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidino-amina e 4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,09 (s largo, 1H), 9,96 (s largo, 1H), 9,44 (s largo, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,13-6,94 (m, 6H), 4,29 (s, 2H),

2,64 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 412^{+}).

7.3.822 5-Fluoro-N2,N4-bis[4-metil-3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926760)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 4-metil-3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2,N4-bis[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, 1H J= 3,6 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,58 (s largo, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,97 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 4,41 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,66 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 483 (MH^{+}).

7.3.823 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926761)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil-4-pirimidinoamina e 3,4,5-trimetoxianilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,46 (dd, 1H, J=1,8 e 7,8 Hz), 3,60 (s, 6H), 3,57 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 387 (MH^{+}).

7.3.824. N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926762).

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3,4,5-trimetoxianilina reagiram para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,08 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, 7=3,0 e 9,0 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,20 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,59 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 429 (MH^+).

7.3.825 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926763)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3,5-dicloro-4-hidroxianilina reagiram para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-cloro-4-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,50 (s largo, 1H); 9,26 (d largo, 2H, J= 7,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 424 (MH^+).

7.3.826. 5-Fluoro-N2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926890)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3,5-dicloro-4-hidroxianilina reagiram para produzir 5-Fluoro-N2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,47 (s largo, 1H), 9,35 (s largo, 1H), 9,22 (s largo, 2H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz),

7,70 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=1,2 e 9,3 Hz), 7,10 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,00 (s largo, 1H), 6,48 (dd, 1H, J=1,2 e 6,9 Hz); LCMS: pureza, 93%; MS (m/e): 382 (MH^+).

7.3.827 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926891)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,85 (s largo, 1H), 9,70 (s largo, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,98 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J= 3,0 e 9,3 Hz), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,57 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 433 (MH^+).

7.3.828 5-Fluoro-N4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926892)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-pirimidino-amina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. 1H NMR (DMSO-d6): δ 9,68 (s largo, 1M, 9,53 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=2,4 e 13,5 Hz), 7,47 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,27-7,08 (m, 4H),

6,54 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 416 (MH^+).

7.3.829. N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-5-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926893)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, sal de cloreto de hidrogénio de 4-amino-*m*-cresol e diisopropiletilamina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-5-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,59 (d largo, 2H, J= 8,7 Hz), 6,52 (dd, 1H, J= 3,0 e 8,1 Hz), 4,17 (s, 4H), 2,05 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 369 (MH^+).

7.3.830 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926894)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-amino-5-fluorobenzo-trifluoreto reagiram para dar origem a N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 9,32 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,99 (d, 1H, J= 12,3 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,7 Hz), 7,03 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 425 (MH^+).

7.3.831 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926895)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-amino-5-metilbenzo-trifluoreto reagiram para dar origem a N4-(3,4-etileno-dioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,57 (s largo, 1H), 9,39 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,77 (s, 2H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,20 (s, 4H), 2,27 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 421 (MH^+).

7.3.832 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926896)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-metoxi-2-metilanilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,91 (s largo, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, J= 3,0 e 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,1 Hz), 4,26 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -47450; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 383 (MH^+).

7.3.833 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926897)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-

fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 2-fluoro-5-metilanilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,11 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,08-6,84 (m, 4H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -38659, -47267; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 371 (MH^+).

7.3.834 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-difluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926898)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3,5-difluoroanilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-difluorofenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,39 (tt, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 4,31 (s, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -31142, -47002; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 375 (MH^+).

7.3.836 N4-[3-(Benzotiazol-2-il)-4-clorofenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926900)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[3-(Benzotiazol-2-il)-4-clorofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a N4-[3-(benzotiazol-2-il)-4-clorofenil)-5-fluoro-N2-

[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 8,25 (dd, 1H, J= 3,0 e 9,0), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J=1,8 e 7,5 Hz), 6,95 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,32 (dd, 1H, J= 1,2 e 8,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 2,62 (d, 1H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza 100%; MS (m/e): 536 (MH^+).

7.3.837 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926902)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxi-4-metilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-metoxi-4-metil-anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,78 (s largo, 1H), 9,63 (s largo, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,94 (d, H, J= 4,5 Hz), 7,30 (dd, 1H, J=1,8 e 8,4 Hz), 7,25-7,04 (m, 5H), 6,57 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 1H, J=4,8 Hz), 2,09 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.838 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxi-carbonil)-(1H)-indol-6-il])-2,4-pirimidinodiamina (R926903)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 6-amino-2-(metoxi-carbonil)-(1H)-indolo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-

hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il])-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (d, 2H, J= 9,9 Hz), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,96 (s largo, 1H), 7,46 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H, J= 2,4 e 7,5 Hz), 3,82 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 394 (MH^+).

7.3.839 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926904)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il])-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 9,05 (s largo, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s largo, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 6,40 (s largo, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (d, 3H, J= 5,1 Hz); LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 465 (MH^+).

7.3.840 N4-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina (R926905)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]

metil]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 9,33 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,93 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,55 (8, 1H), 7,35 (t, 1H, J=2,4 Hz), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,02 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,39 (s, 2H), 2,73 (d largo, 2H, J=11,1 Hz), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,94 (t, 2H, J=11,1 Hz), 1,74 (d, 2H, J= 9,9 Hz), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 537 (M - C_2^+).

7.3.841 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi) fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926906)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2-[3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,20-7,03 (m, 6H), 6,67 (td, 1H, J=2,1 e 7,5 Hz), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -46120; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 427 (MH^+).

7.3.842 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926907)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonil-1,1-

dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2-[3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,21-7,08 (m, 4H), 7,00 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 6,93 (s largo, 1H), 6,86 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,45 (ddd, 1H, J= 1,2, 1,2 e 7,8 Hz), 4,27 (s, 4H), 4,23 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -47216; LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 469 (MH^+).

7.3.843 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi) fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2,4-pirimidino-diamina (R926908)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2-[3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,86 (s largo, 1H), 7,80 (s largo, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16-6,86 (m, 4H), 6,54 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 4,21 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,48 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,22 (t, 3H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -46808; LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 441 (MH^+).

7.3.844 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi) fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926909)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H) indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonil-1,1-

dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,43 (s largo, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,66 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,54 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J= 3,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J= 1,8 e 7,5 Hz), 6,77 (dd, 1H, J=1,8 e 8,1 Hz), 6,52 (dd, 1H, J=1,8 e 7,5 Hz), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,57 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -47190; LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.845 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino)-carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926913)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,47 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 6,33 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 2,60 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.846 5-Fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquin-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926914)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-

fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquin-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,90 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,47 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,50 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4 e 8,1 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,12 (t, 2H, J= 6,3 Hz), 2,84-2,76 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47489; LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 423 (MH^+).

7.3.847 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926915)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(N-metilamino) carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,26 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,19 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,06 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,7 Hz), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 4,25 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 454 (MH^+).

7.3.848 5-Fluoro-N4-[3-[(N-alilamino)carboniloxi]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926917)

Uma mistura de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (20 mg, 0,052 mmol), isocianato de alilo (13 mg, 0,16 mmol), e 2-(N,N-dimetilamino)piridina (18 mg, 0,15 mmol) em THF anidro (1 mL) foi aquecida a 60°C, num frasco selado, durante 2 dias. A reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com 1 N HCl e solução salina. A concentração deu origem a um resíduo oleoso que foi purificado por TLC preparativa (5% metanol/diclorometano) para dar origem ao produto 5-fluoro-N4-[3-[(N-alilamino)carboniloxi]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 6,61 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 5,24 (dd, 1H, J=1,8 e 16,8 Hz), 5,13 (dd, 1H, J=1,8 e 11,7 Hz), 4,41 (s, 2H), 3,79 (d, H, J= 5,4 Hz), 2,80 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47357; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 468 (MH^+).

7-3.849 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-[3-[[(N-isopropilamino)carbonil]-N-isopropil-amino)carboniloxilfenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926916)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-[3-[(N-alilamino)carboniloxi]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina e isocianato de isopropilo reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-[3-[[(N-isopropilamino)carbonil]-N-isopropilamino)carboniloxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,40 (s largo, 1H), 9,27 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,12 (t, 1H, J= 8,1 Hz),

6,81-6,74 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 5,43 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 3,9 Hz), 1,10 (d, 6H, J= 7,2 Hz), 0,97 (d, 6H, J= 6,6 Hz).

7.3.850 N4-[3-[[N-(Etoxicarbonilmetil)amino]carboniloxi] fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926918)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-[3-[(N-alilamino)carboniloxi]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina e acetato de isocianato de etilo reagiram para dar origem a N4-[3-[[N-(etoxicarbonilmetil)amino]carboniloxi]fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,69 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,56 (ddd, 1H, J= 1,2, 1,2 e 8,1 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,31 (τ, 1H, J=8,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 6,84 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 3,93 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47371; LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 513 (MH^+).

7.3.851 N4-[3-[(N-(Etilamino)carboniloxi]fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926919)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-[3-[(N-alil amino)carboniloxi]fenil]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina e isocianato de etilo reagiram para dar origem a N4-[3-[(N-(etilamino) carboniloxi]fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 6,84-6,79 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H),

6,62-6,56 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,23 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 2,80 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, J= 7,2 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47378; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 455 (MH^+).

7.3.852 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidino-diamina (R926922)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,79 (s largo, 1H), 9,48 (s largo, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 6,3 Hz), 7,96 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,89 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,33 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,39 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.853 5-Fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R926923)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N2-[3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR

(DMSO-d_6): δ 9,67 (s largo, 1H), 9,51 (s largo, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,64 (dd, 1H, J= 2,7 e 6,9 Hz), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 4H), 6,55 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 400 (MH^+).

7.854 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-N4-(3-trifluorometiltiofenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926925)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometiltiofenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-(3-trifluorometiltiofenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,83 (s largo, 1H), 9,49 (s largo, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s largo, 1H), 7,49 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,14 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,54 (d, 1H, J= 9,9 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 468 (MH^+).

7.3.855 N2-[3,5-Bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926926)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3,5-bis(metoxicarbonil-metileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N2-[3,5-bis(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,92 (d,

1H, J= 4,2 Hz), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,52 (ddd, 1H, J= 1,8, 1,8 e 7,5 Hz), 6,12 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 4,55 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47342; LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 473 (MH^+).

7.3.856 5-Fluoro-N2-[3-hidroxi-5-(metoxicarboniletileno-oxi)fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926927)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H, J= 2,1 e 8,1 Hz), 5,97 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 401 (MH^+).

7.3.857 N2-[3-[(N-Etilamino)carboniloxi]fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926928)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-etilamino)carbonil-oxi]anilina reagiram para dar origem a N2-[3-[(N-etilamino)carboniloxi]fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,16 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 1,20 (t, 3H, J= 7,5 Hz); ^{19}F NMR

(282 MHz, $CDCl_3$): -47012; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 384 (MH^+).

7:3.858 5-Fluoro-N2-[3-hidroxi-5-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (R926929)

Uma solução de 5-fluoro-N2-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (56 mg, 0,13 mmol), cloridrato de metilamina (90 mg, 1,3 mmol), e diisopropiletilamina (0,12 niL, 0,70 mmol) em metanol (2 mL) foi aquecida a 100°C durante 8 horas. A mistura reacional arrefecida foi derramada em 1 N HCl (20 mL), foi saturada com NaCl, e extraída com acetato de etilo. Purificação por TLC preparativa (5% metanol/ diclorometano) deu origem ao produto, 5-fluoro-N2-[3-hidroxi-5-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,29 (s largo, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,87 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J= 1,5 e 8,1 Hz), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,4 Hz), 5,92 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 4,28 (s, 2H), 3,30 (s largo, 1H), 2,63 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 400 (MH^+).

7.3.859 N2-[3,5-Bis[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926930)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-hidroxi-5-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-[3,5-bis(metoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, cloridrato de metilamina e diisopropil-etilamina reagiram para dar origem a N2-[3,5-Bis[(N-

metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,91 (s largo, 1H), 7,25 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,26-6,23 (m, 1H), 4,39 (s, 4H), 2,81 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47307; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 471 (MH^+).

7.3.860 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-N2-[3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926931)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,09 (s largo, 1H), 9,93 (s largo, 1H), 9,67 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 4,81 Hz), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,13 (s largo, 1H), 7,07 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,58 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,37 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J= 4,2 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 407 (MH^+).

7.3.861 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926932)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-4-pirimidinoamina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,13 (s, 1H), 10,25 (s largo, 1H), 9,87 (s largo, 1H), 9,43 (s largo, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J= 0,09 Hz), 7,39-7,27 (m,

3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,40 (t, 1H, J= 2,1 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 336 (MH^+).

7.3.862 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-[(N-metilamino) carbonil]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926933)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H) indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino) carbonil]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,99 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,89 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 e 8,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,31 (td, 1H, J= 1,2 e 7,5 Hz), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,43 (dd, 1H, J= 1,2 e 3,6 Hz), 2,73 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47513; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 377 (MH^+).

7.3.863 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-morfolino-carbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926934)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 3-(N-morfolino-carbonil)anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[(1H-indol-6-il)]-N2-[3-(N-morfolinocarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,73 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,49 (ddd, 1H, J= 0,09, 2,1 e 8,1 Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J= 1,8 e 8,7 Hz), 7,12-7,06 (m, 1H),

6,45 (dd, 1H, J= 1,3 e 3,0 Hz), 3,62-3,15 (m, 8M); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -46545; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 433 (MH^+).

7.3.864 N2-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]carbonil] fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926935)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinoamina e 3-[4-(etoxicarbonil) piperidino]anilina reagiram para dar origem a N2-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N4-[(1M)-indol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,48 (ddd, 1M, J= 1,2, 2,4 e 8,1 Hz), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H, J= 1,2 e 4,2 Hz), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,56-3,41 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,75-7,60 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -46101; LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 503 (MH^+).

7.3.865 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino) carbonil]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926936)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino) carbonil]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,01 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,68 (td, 1H, J= 1,2 e 8,7 Hz), 2,90 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 354 (MH^+).

7.3.866 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-13-[(N-propilamino) carbonil]fenil]-2,4-pirinzidinodiamina (R926937)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-propilamino) carbonil]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-[(N-propilamino)carbonil]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,67 (td, 1H, J= 2,4 e 7,2 Hz), 3,34-3,29 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J= 7,5 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -46049; LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 382 (MH^+).

7.3.867 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-morfolino-carbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926938)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(N-morfolinocarbonil) anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[3-(N-morfolinocarbonil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): & 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 7,62 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 e 8,1 Hz), 7,32 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, J=1,2 e 7,8 Hz), 6,56 (ddd, 1H, J= 1,2, 3,0 e 6,9 Hz), 3,78-3,34 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47323; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 410 (MH^+).

7.3.868 N2-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]carbonil] fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926939)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-[[4-(etoxicarbonil) piperidino]carbonil]anilina reagiram para dar origem a N2-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,62 (td, 1H, J=1,2 e 8,4 Hz), 7,30 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,55 (td, 1H, J= 1,2 e 7,5 Hz), 4,43 (d largo, 1H, J= 12,3 Hz), 4,13 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,7 (d largo, 1H, J=11,7 Hz), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,06-1,50 (m, 4H), 1,24 (t, K1= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47299; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 480 (MH^+).

7.3.869. N4-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]carbonil] fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926940)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxi-carbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,89 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,83 (td, 1H, J=1,2 e 8,4 Hz), 7,41 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,11-6,95 (m, 4H), 6,41 (td, 1H, J=1,8 e 7,2 Hz), 4,44 (d largo, 1H, J= 12,9 Hz), 4,10 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 3,73 (d largo, 1H, J= 12,3 Hz), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,05-1,53 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J= 7,2

Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47483; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 480 (MH^+).

7.3.870 N4-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]carbonil] fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926941)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxi-carbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a N4-[3-[[4-(etoxicarbonil) piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,90 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,80 (ddd, 1H, J= 0,09, 2,1, 8,1 Hz), 7,39 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,31 (t, 1H, J= 1,2 Hz), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 3H), 4,10 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 4H), 1,22 (t, 3H, J= 6,9 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -47309; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 551 (MH^+).

7.3.871 Reação de 3-hidroxianilina e 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidino-amina.

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidinoamina e 3-hidroxianilina reagiram para dar origem a dois produtos, R926942 e R926943.

7.3.872 N4-(1-Etoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926942).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,23 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=2,4 e 7,5 Hz), 7,56 (s largo, 1H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,29 (d largo, 1H, J= 7,2 Hz), 4,35 (s largo, 1H), 3,59-3,36 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 395 (MH^+).

7.3.873 5-Fluoro-N4-(3,4-di-hidronaftalen-7-il)-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926943)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,19 (s largo, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,46 (d, 1H, J= 9,6 Hz), 6,03 (dd, 1H, J=1,8 e 8,1 Hz), 6,09-6,01 (m, 1H), 2,69 (t, 2H, J= 8,4 Hz), 2,28-2,20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): -46541; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 349 (MH^+).

7.3.874 5-Fluoro-N4-(3,4-di-hidronaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil-2,4-pirimidinodiamina (R926944)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3,4-di-hidronaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,07 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,49-6,40 (m, 2H), 6,08-

6,00 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,69 (t, 2H, J= 8,4 Hz), 2,62 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 420 (MH^+).

7.3.875 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil-2,4-pirimidinodiamina (R926945)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-hidroxianilina reagiram para produzir N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J= 3,0 e 9,0 Hz), 7,15 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,92 (td, 1H, J=1,8 e 9,9 Hz), 6,88 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 6,61 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 e 8,1 Hz), 3,89 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): -46612; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 362 (MH^+).

7.3.876 N2,N4-Bis(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926946)

De modo semelhante à preparação de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina e 3-cloro-4-metoxianilina reagiram para dar origem a N2,N4-Bis(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,90 (s largo, 1H), 9,68 (s largo, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,58 (dd, 1H, J= 2,4 e 9,0 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 2,7 e 9,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 410 (MH^+).

7.3.877 5-Fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxonaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926947)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-4-pirimidinoamina e 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,89 (s largo, 1H), 9,55 (s largo, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,32 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 6,52 (dd, 1H, J= 2,4 e 8,1 Hz), 4,28 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,59 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 2,02 (t, 2H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 436 (MH^+).

7.3.878 5-Fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxi-imino-naftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926948)

Uma solução de 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi] fenil]-2,4-pirimidinodiamina (42 mg, 0,095 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (8,5 mg, 0,12 mmole) em DMF (1 mL) foi aquecida a 60°C durante 12 horas. A mistura reacional foi arrefecida para a temperatura ambiente e depois foi derramada em solução salina (20 mL). Um sólido castanho foi recolhido por filtração com sucção e foi adicionalmente purificado por cromatografia de fase reversa para dar origem a 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxi-iminonaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-metileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,13-8,05 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 e 7,5 Hz), 4,30 (s, 2H), 2,90 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 2,70-2,40 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,74 (t, 1H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 451 (MH^+).

7.3.879 5-Fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R926949)

A uma suspensão a 0°C de 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxo-naftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (50 mg, 0,11 mmol) em THF anidro (2,0 mL) adicionou-se boro-hidreto de lítio (5 mg, 0,23 mmole). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente, foi agitada durante 8 horas e depois foi rapidamente arrefecida com metanol. A mistura reacional foi derramada em água e depois extraída com acetato de etilo. Purificação por TLC preparativa (5% metanol/ diclorometano) deu origem a 5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-N2-[3-[(N-metilamino) carbonilmetileno-oxi]fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 438 (MH^+).

7.3.880 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxi-carbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926950)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 5-amino-2-(metoxicarbonil)benzofurano reagiram para produzir N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxi-carbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 934 (s largo, 2H, 8,10-8,07 (m, 2H), 7,78 (t, 1H, J= 2,7

Hz), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 443 (MH^+).

7.3.881 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina (R926951)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 5-amino-2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano reagiram para produzir N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,31 (s largo, 1H), 10,04 (s largo, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,75 (t, 1H, J= 3,0 Hz), 7,54 (td, 1H, J= 3,0 e 9,0 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,38-5,31 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H, J= 11,1 e 16,5 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 446 (MH^+).

7.3.882 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-{2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926953)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil) benzofurano reagiram para produzir N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-(metoxicarbonil) benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,99 (s largo, 1H), 9,49 (s largo, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,5 Hz), 8,08 (t, 1H, J=2,4 Hz), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,78 (d,

1H, J= 8,7 Hz), 5,36 (m, 1H), 3,80-3,47 (m, 4H), 3,20 (dd, 1H, J= 6,0 e 16,5 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 500 (MH^+).

7.3.883 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926954)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, sal de cloreto de hidrogénio de metilamina, e diisopropiletilamina reagiram para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino) carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,06 (dd, 1H, J=5,4 e 9,3 Hz), 3,39 (dd, 1H, J= 10,5 e 15,6 Hz), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 e 15,9 Hz), 2,59 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 499 (MH^+).

7.3.884 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R926955).

De modo semelhante à preparação de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, cloridrato de metilamina, e diisopropiletilamina reagiram para dar origem a N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J=

3,0 Hz), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,05 (dd, 1H, J= 2,1 e 9,9 Hz), 3,37 (dd, 1H, J= 10,5 e 15,9 Hz), 3,13 (dd, 1H, J= 6,0 e 15,9 Hz), 2,59 (d, 3H, J= 4,5 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 445 (MH^+).

7.3.885 5-Fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino) carbonil]benzofuran-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R926956)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina, cloridrato de metil-amina, e diisopropiletilamina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[2,3-di-hidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzo-furan-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,04 (dd, 1H, J= 5,7 e 9,9 Hz), 4,56 (quinteto, 1M, J= 6,6 Hz), 3,36 (dd, 1H, J=10,5 e 16,5 Hz), 3,10 (dd, 1H, J= 5,7 e 15,3 Hz), 2,59 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 1,24 (d, 6H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 438 (MH^+).

7.3.888 5-Fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil-2,4-pirimidinodiamina (R940299)

A uma solução de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-4-pirimidinoamina (0,050 g, 0,18 mmol) em (2 mL) adicionou-se 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina (0,1 g, 0,5 mmol). A mistura foi aquecida num tubo selado a 100 °C durante 24 horas. A reação resultante foi diluída com H_2O (10 mL), foi

acidificada com 2 N HCl (pH > 2) e saturada com cloreto de sódio e o sólido resultante foi filtrado para dar origem ao produto desejado 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-amino-carbonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina R940299. A purificação pode ser realizada por filtração numa almofada de sílica gel, utilizando 1-5% MeOH em CH_2Cl_2, ou por cristalização utilizando um sistema solvente apropriado. Alternativamente, a reação de quantidades equimolares de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-aminocarbonilfenil)-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina em MeOH num tubo de pressão a 110 °C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175 °C durante 30-60 minutos seguido de manipulação aquosa, também deu origem ao produto desejado. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,79 (1H, s), 9,49 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,15 (1H, t, *J*= 1,8 Hz), 8,10-8,02 (3H, m), 7,68 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 7,51 (1H, t, *J*= 7,9 Hz), 7,48 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,20 (1H, t, *J*= 8,4 Hz), 6,60 (1H, d, *J*= 9,3 Hz), 4,45 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Hz); pureza: 95 %; MS (m/e): 411 (MH+).

7.3.889 5-Fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940300)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxi-carbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(metilamino-carbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina **R940300.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,66 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,06 (2H, m), 8,01 (1H, t, *J*= 2,7 Hz), 7,35 (2H, m), 7,23 (1H, d, *J*= 9 Hz), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 6,60 (1H, d,

J= 7,8 Hz), 4,45 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 3,6 Hz); pureza: 93%; MS (m/e): 456 (MH+).

7.3.890 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metiloxi-carbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940301)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-4-pirimidinoamina e 3-metiloxicarbonil-4-metoxi-anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina R940301. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,93 (1H, s), 9,79 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, s, *J*= 4,5 Hz), 7,92 (1H, s), 7,81 (1H, dd, *J*= 9,3 Hz, *J*= 2,7 Hz), 7,32 (1H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,20-7,13 (3H, m), 6,64 (1H, *d*, *J*= 8,1 Hz), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s); pureza: 97%; MS (m/e): 385 (MH+).

7.3.892 5-Fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940306)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metilamino-carbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(metilamino-carbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina **R940306.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,28 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,06 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 7,99 (1H, m), 7,89 (1H, dd, *J*= 9,3 Hz, *J*= 2,7 Hz), 7,52 (1H, q, *J*= 4,9 Hz), 7,41 (1H, t, *J*= 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 7,10 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 6,83 (1H, d, *J*= 9 Hz), 6,53 (1H, dd, *J*= 8,1 Hz, *J*=

1,8 Hz), 4,40 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,96 (3H, d, *J*= 5,1 Hz), 2,73 (3H, d, *J*= 4,5 Hz); pureza: 93%; MS (m/e): 455 (MH+).

7.3.893 (R)-N2-[3-(di-hidroxipropilaminocarbonilmetileno-oxi)-fenil]-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidino-diamina (R940307)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-metil-aminocarbonil-4-metoxifenil)-N2-metil-2,4-pirimidino-diamina, 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e (R)-3-amino-1,2-propanodiol reagiram para dar origem a (R)-N2-[3-(N-2,3-di-hidroxipropilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidinodiamina R940307. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,96 (1H, s), 9,80 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J*= 4,5 Hz), 7,98 (1H, t, *J*= 5,5, Hz), 7,77 (1H, d, *J*= 7,2 Hz), 7,57 (1H, s), 7,37 (1H, t, *J*= 7,8 Hz), 7,30-7,22 (3H, m), 7,12 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 6,70 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 4,47 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,15 (1H, m), 2,94 (1H, quinteto, *J*= 6,9, Hz), 1,27 (6H, d, 6,9 Hz); pureza: 99%; MS (m/e): 469 (M), 470 (MH+).

7.3.894 N4-(3-*tert*-Butilfenil)-5-fluoro-N2-13-(1,1-dimetil-2-hidroxietilaminocarbonilmetileno-oxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940308)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N4-(3-metil-aminocarbonil-4-metoxifenil)-N2-metil-2,4-pirimidino-diamina, N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxi-carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e 2-amino-2-metil-1-propanol reagiram para dar origem a N4-(3-*tert*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(1,1-dimetil-2-hidroxietilamino-carbonilmetileno-oxi)-fenil]-2,4-pirimidinodiamina **R940308.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,38 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 7,99 (1H, d,

J= 7,5 Hz), 7,60 (1H, t, *J*= 2,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,37 (2H, t, *J*= 7,9 Hz), 7,30 (1H, s), 7,19 (2H, t, *J*= 7,9 Hz), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,5 Hz, *J*= 1,5 Hz), 5,06 (1H, t, *J*= 5,7 Hz), 4,37 (2H, s), 3,40 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,32 (6H, s); pureza: 93%; MS (m/e): 482 (MH+).

7.3.895 N4-(3-Aminometilenofenil-5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940309)

Uma mistura de N4-[3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-amino-metileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina em MeOH foi aquecida num tubo selado a 100 °C durante 12 horas. A reação foi arrefecida para a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi filtrado numa almofada de sílica gel (200-400 malha, EtOAc/MeOH (2 M NH_3) 95:5) para dar origem ao produto desejado N4-(3-aminometilenofenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina **R940309.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,41 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,00 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, d, *J*= 7,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,42-7,33 (2H, m), 7,21 (1H, t, *J*= 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 6,59 (1H, dd, *J*= 8,1 Hz, *J*= 2,4 Hz), 4,42 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Hz); pureza: 98%; MS (m/e): 397 (MH+).

7.3.896 N4-[3-(2-(N4-(3-aminometilenofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina)-N-metilaminometileno)-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-amina (R940311).

Uma mistura de N4-[3-(N-metilaminometileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina (0,05 g, 0,18 mmol) e 3-(metil-

aminocarbonilmetileno-oxi)anilina (0,04 g, 0,22 mmol) em EtOH (0,5 mL) foi aquecida a 175 °C durante 35 minutos utilizando micro-ondas. Uma manipulação aquosa deu origem à N4-[3-(2-(N4-(3-aminometilenofenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amino)-N-metilaminometileno)-fenil]-5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinoamina desejada **R940311.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,48 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,10-8,05 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,41 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 7,36 (2H, m), 7,22 (1H, t, *J*= 8,4 Hz), 7,17 (1H, t, *J*= 8,4 Hz), 7,06 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 6,59 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2,4 Hz), 6,54 (1H, dd, *J*= 7,8 Hz, *J*= 2,4 Hz), 4,93 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,28 (3H, d, *J*= 3 Hz), 2,73 (6H, m); pureza: 98%; MS (m/e): 684 (M), 685 (MH+).

7.3.897 5-Fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3-*iso*-propilaminocarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940312)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-N-*iso*-propilaminometileno-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(3-*iso*-propilaminocarbonil-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina R940312. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,09 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J*= 4,8 Hz), 8,07 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 8,05 (1H, m), 7,81 (1H, dd, *J*= 9 Hz, *J* 2,7 Hz), 7,63 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,17 (1H, t, *J*= 8,25 Hz), 6,91 (1H, d, *J*= 9, Hz), 6,68 (1H, d, *J*= 8,1 Hz), 4,42 (2H, s), 3,85 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,72 (3H, d, *J*= 4,2 Hz), 1,30 (6H, d, *J*= 6 Hz); pureza: 97%; MS (m/e): 483 (MH+).

7.3.898 5-Fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940314)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina **R940314.** ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,33 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,04 (1H, d, *J*= 4,8 Hz), 7,82 (1H, dd, *J*=9 Hz, *J*=2,7 Hz), 7,57 (1H, d, *J*=3 Hz), 7,47 (1H, t, *J*= 1,95 Hz), 7,34 (1H, m), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 7,04 (1H, d, *J*= 9 Hz), 6,56 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2,1 Hz), 4,40 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,63 (4H, t, *J*= 4,5 Hz), 3,53 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Hz), 2,46 (4H, m); pureza: 97%; MS (m/e): 497 (MH+).

7.3.899 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940316)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-4-pirimidinoamina e 4-amino-2-cloro-6-metilfenol reagiram para produzir N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolino-metileno)-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina R940316. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,28 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,11 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*= 9 Hz, *J*= 3 Hz), 7,61 (1H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 7,30 (1H, d, *J*=2,1 Hz), 7,04 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 3,87 (3H, s), 3,63 (4H, t, *J*= 4,3 Hz), 3,52 (2H,

s), 2,45 (4H, m), 2,17 (3H, s); pureza: 97%; MS (m/e): 474 (MH+).

7.3.900 N4-(3-N-metilaminometilenofenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R940317)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilaminometileno)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-(3-N-metilaminometilenofenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina R940317. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,41 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3 Hz), 8,05 (1H, m), 7,80 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 7,21 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 7,13 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 6,59 (1H, d, *J*=9,6 Hz), 4,43 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,75 (3H, d, *J*= 4,2 Hz), 2,35 (3H, s); pureza: 83,9%; MS (m/e): 411 (MH+).

7.3.901 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-piperazinometileno)-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940318)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[3-(N-piperazinometileno)-4-metoxifenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 4-amino-2-cloro-6-metilfenol reagiram para produzir N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-piperazino-metileno)-4-metoxifenil]-2,4-pirimidinodiamina R940318. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,27 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,10 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,75 (1H, dd, tf*J*= 8,7 Hz, *J*= 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J= 2,4 Hz),

7,49 (1H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, *J*= 9 Hz), 3,86 (3H, s), 3,49 (2H, s), 2,75 (4H, t, *J*= 4,65 Hz), 2,39 (4H, m), 2,17 (3H, s); pureza: 95%; MS (m/e): 473 (MH+).

7.3.902 N4-(3-(N-*tert*-Butoxicarbonil-N-*iso*-propilamino-metileno)-4-metoxifenil-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonil-metileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940319)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-*iso*-propilaminometileno)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para produzir N4-(3-(N-*tert*-butoxi-carbonil-N-*iso*-propilaminometileno)-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940319. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,06 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,20 (1H, t, *J*= 7,9 Hz), 7,02 (1H, d, *J*= 9,3 Hz), 6,57 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Hz), 1,52-1,30 (9H, m), 1,16 (6H, d, *J*= 6,9 Hz); pureza: 98%; MS (m/e): 569 (MH+).

7.3.903 N4-(3-N,N-Dimetilaminometileno-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940321)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-(3-N,N-dimetil-aminometileno-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir

N4-(3-N,N-dimetilaminometileno-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940321. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,32 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,05 (1H, m), 7,83 (1H, dd, *J*= 8,7 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,55 (1H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 7,03 (1H, d, *J*= 9 Hz), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,2 Hz, *J*= 1,5 Hz), 4,41 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,73 (3H, d, *J*= 4,5 Hz), 2,24 (6H, s); pureza: 91,8%; MS (m/e): 455 (MH+).

7.3.904 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940323)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metil-aminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940323. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,70 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 8,05 (1H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 7,17 (1H, t, *J*= 8,25 Hz), 6,98 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,8 Hz, *J*= 2,1 Hz), 4,25 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Hz), 1,5 (6H, s); pureza: 98,7%; MS (m/e): 467 (MH+).

7.3.905 N4-[3-Di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940337)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-

fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilamino-carbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940337. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,28 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,34 (1H, dd, *J*= 4,8 Hz, *J*= 1,2 Hz), 8,14 (1H, d, *J*= 3,8 Hz), 8,03 (1H, m), 7,64-7,60 (2H, m), 7,51-7,46 (3H, m), 7,37 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,17 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 6,94-6,91 (2H, m), 6,55 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 3 Hz), 4,42 (2H, s), 3,93 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Hz), 1,32 (6H, s); pureza: 98,2%; MS (m/e): 530 (MH+).

7.3.906 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R940338)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-1-metil-1-indazolo reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidinodiamina R940338. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,73 (1H, s), 9,39 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,16 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 7,87 (1H, s), 7,56 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 4,07 (3H, s), 1,51 (6H, s); pureza: 99,2%; MS (m/e): 434 (MH+).

7.3.907 N4-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R921303)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-

(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-5-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R921303. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,05 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,24 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,05 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,56 (1H, t, *J*= 2,7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,36 (2H, d, *J*= 8,7 Hz), 7,19 (1H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,58 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2,4 Hz), 4,34 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -21643, -46385; pureza: 100%; MS (m/e): 475 (MH+).

7.3.908 N4-[(2,2-Dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-7-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940345)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-7-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940345. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,23 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J*= 3,3 Hz), 8,06 (1H, m), 7,96 (1H, t, *J*= 2,5 Hz), 7,41-7,36 (2H, m), 7,24 (1H, t, *J*= 8,25 Hz), 6,34 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 4,47 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 3,3 Hz), 1,53 (6H, s); pureza: 98,4%; MS (m/e): 468 (MH+).

7.3.909 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940346)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina R940346. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,75 (1H, s), 8,25 (1H, *d*, *J*= 4,5 Hz), 7,42-7,37 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,10 (3H, m), 7,00 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 6,53 (1H, m), 1,50 (6H, s); pureza: 97,5%; MS (m/e): 396 (MH+).

7.3.910 N4-1(2,2-Dimetil-4H-5-piridol[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R940347)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina R940347. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,20 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 8,06 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,49 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, d, *J*= 9 Hz), 7,21 (1H, t, *J*= 8,1 Hz), 6,61 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 4,47 (2H, s), 2,74 (3H, s), 1,52 (6H, s); pureza: 100%; MS (m/e): 468 (MH+).

7.3.911 N4-13-Di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (R940348)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para produzir N4-[3-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina R940348. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,25 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J*= 4,5 Hz), 8,11 (1H, d, *J*= 3,3 Hz), 7,62 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,19 (1H, d, *J*= 7,5 Hz), 7,03 (1H, t, *J*= 7,9 Hz), 6,93 (2H, m), 6,38 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 3,93 (2H, s), 1,32 (6H, s); pureza: 96,5%.

7.3.912 N4-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R940349)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para produzir N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina R940349. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,03 (1H, s), 9,63 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*= 9 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, *J*= 2,7 Hz), 7,34 (1H, d, *J*= 9,3 Hz), 7,26 (1H, s), 7,16 (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,41 (1H, d, *J*= 10,2 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -21646, -46516; pureza: 95,8%; MS (m/e): 404 (MH+).

7.3.913 N2,N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940350)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir N2,N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina R940350. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,68 (1H, s), 10,62 (1H, s), 9,38 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,11 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,46 (1H, dd, *J*= 8,1 Hz, *J*= 1,8 Hz), 7,33-7,26 (3H, m), 6,95 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 6,84 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 1,49 (6H, s), 1,45 (6H, s); pureza: 95,4%; MS (m/e): 479 (MH+).

7.3.914 N2-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940351)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir N2-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina R940351. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11,99 (1H, s), 10,74 (1H, s), 9,64 (1H, s), 9,50 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J*= 3,9 Hz), 7,50 (2H, m), 7,43 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, *J*= 1,8 Hz), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, d, *J*= 9,3 Hz), 6,98 (1H, d, *J*= 8,7 Hz), 1,49 (6H, s); pureza 94,77%; MS (m/e): 487 (MH+).

7.3.915 N2,N4-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R940352)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona reagiram para produzir N2,N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina R940352. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,08 (1H, s), 12,00 (1H, s), 9,72 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,23 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*= 11,1 Hz, *J*= 1,5 Hz), 7,6 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,51 (1H, dd, *J*= 9,6 Hz, *J*= 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, *J*=9 Hz), 7,24 (1H, d, *J*= 8,7 Hz); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -21670, -21722, -4651; pureza: 100%; MS (m/e): 495 (MH+).

7.3.916 N4-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (R940353)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo reagiram para produzir N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-3-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina R940353. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12,05 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J*= 3,6 Hz), 7,40-7,64 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,38 (1H, d, *J*= 9 Hz), 3,97 (3H, s); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ - 21707, -46489; pureza: 97,77%; MS (m/e): 486 (MH+).

7.3.917 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (R940354)

De modo semelhante à preparação de 5-fluoro-N2-(3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonil-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo reagiram para produzir N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina R940354. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10,75 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J*= 4,2 Hz), 7,66 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,31 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J*= 8,1 Hz), 3,97 (3H, s), 1,52 (6H, s); pureza: 95,58%; MS (m/e): 478 (MH+).

7.3.922 N4-(3-Nitrofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950261)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 92,7%; MS (m/e): 412,94 (NH^{+}).

7.3.923 Sal de HCl de N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950262)

N4-(3-Nitrofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-

metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e Pd/C 10% (teor de água 50%) foram suspensos em EtOH-10% HCl aquoso (1 : 1) e hidrogenados num aparato Parr durante 2 horas (22 °C, 50 psi). A suspensão foi filtrada em celite e cuidadosamente lavada com MeOH. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida para dar origem ao sal HCl de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,7%; MS (m/e): 383,07 ($M-Cl^+$, 100).

7.3.924 N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950263)

O sal HCl de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina foi neutralizado com solução aquosa de carbonato de sódio e foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi seca e concentrada para dar origem a N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido amarelo claro. ^1H NMR (DMSO): δ 10,00 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,15 (s largo, 2H), 7,91-8,07 (m, 3H), 7,08-721 (m, 5H), 6,56 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,32 (s, 2H), 2,72 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS: pureza: 92,7%; MS (m/e): 383,17 (MH^+, 100).

7.3.925 N4-(3-Bis-N-metilaminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950264)

Uma solução de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em DME-DMF (1 : 1) foi tratada com 10 equivalentes de MeI e bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada durante 1,5 horas a 70°C e foi purificada por cromatografia "flash" em sílica

gel para dar origem a N4-(3-bis-N-metilaminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 90,2%; MS (m/e): 411,04 (MH+, 100).

7.3.926 N4-(3-N-Hidroxietilaminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950265)

Uma solução de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em DME-DMF (1 : 1) foi tratada com 10 equivalentes de 2-bromoetanol e bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada durante 16 horas a 70°C e foi purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3N-hidroxietilaminofenil)-5-fluoro. LCMS: pureza: 90,2%; MS (m/e): 427,33 (MH^+, 100).

7.3.927 N4-(3-Bis(N-hidroxietil)aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950266)

Uma solução de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em DME-DMF (1 : 1) foi tratada com 10 equivalentes de 2-bromoetanol e bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada durante 16 horas a 70°C e foi purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3-bis(N-hidroxietil)aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 94,2%; MS (m/e): 471,46 (MH^+, 100).

7.3.928 N4-(3-N-Metilaminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950267)

Uma solução de N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em DME-DMF (1 : 1) foi tratada com 10 equivalentes de MeI e bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada durante 1,5 horas a 70°C e foi purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3-N-metilaminofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,3%; MS (m/e): 397,02 (MH^+, 100).

7.3.929 N4-(3-Carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950290)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 97,8%; MS (m/e): 443,20 (MH^+).

7.3.930 N4-(3-Carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-carboximetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950291)

A reação de N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (0,1 g) e LiOH (10 equivalentes) em MeOH:água (1:1, v/v) durante 1 hora à temperatura ambiente, seguida de tratamento com HCl aquoso, deu origem ao sólido. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar origem a N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-carboximetileno-

oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 91,5%; MS (m/e): 415,16 (MH^+).

7.3.931 N4-(3-Metoxicarbonil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950293)

Uma solução de N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH seco foi tratada com uma solução 4 M de HCl em dioxano. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3-metoxi-carbonil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 96,8%; MS (m/e): 457,25 (MH^+).

7.3.932 N4-(4-Metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950294)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina em EtOH, utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa deu origem a N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 469,26 (MH^+).

7.3.933 N4-(4-Metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950295)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina em MeOH, num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas, seguido de manipulação aquosa deu origem a N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 87,6%; MS (m/e): 455,26 (MH^+).

7.3.934 N4-(4-Etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950296)

Uma solução de N4-(4-etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em EtOH foi tratada com o sal HCl de metilamina. A mistura foi agitada durante 4 horas a 100°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 87,4%; MS (m/e): 468,29 (MH^+).

7.3.935 N4-(4-Carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950344)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-

N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 97,8%; MS (m/e): 456,32 (MH^+).

7.3.936 N4-(2,3-Di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950345)

Uma solução de N4-(4-Metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em TfOH foi aquecida durante 2 horas a 100°C. Manipulação aquosa seguida de cromatografia "flash" em sílica gel deu origem a N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,2%; MS (m/e): 435,95 (MH^+).

7.3.937 N4-(4-Metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950346)

Uma solução de N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina em MeOH seco foi tratada com uma solução 4 M de HCl em dioxano. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-metoxi-carboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 85,2%; MS (m/e): 468,01 (MH^+).

7.3.938 N4-(4-Hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950347)

A reação de N4-(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-

[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e LiOH (10 equivalentes) em MeOH:água (1:1, v/v) durante 1 hora à temperatura ambiente, seguida de tratamento com HCl aquoso, deu origem a um sólido amarelo claro. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar origem a N4-(4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 94,7%; MS (m/e): 382,03 (MH^+).

7.3.939 N4-(2,3-Di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950348)

Uma mistura de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa deu origem, a N4-(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 89,5%; MS (m/e): 451,00 (MH^+).

7.3.940 N4-(4-Hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950349)

Uma solução de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH seco foi tratada com cianoboro-hidreto de sódio. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-Hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina

na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,28-7,93 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 2,6, 7,2 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,14-4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,82-2,03 (m, 2H); LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 440,15 (MH^+).

7.3.941 N4-(2,3-Di-hidro-4-O-metiloxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R950356)

Uma mistura de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e metoxiamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 85,5%; MS (m/e): 465,10 (MH^+).

7.3.942 N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950368)

Uma mistura de N4-(4-azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina e Pd/C (10%) em MeOH foi hidrogenada a 22°C durante 6 horas (40 psi). A mistura foi filtrada e concentrada até à secura para dar origem a N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,73 (s largo, 3H), 8,00-8,10 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,11 (t, 1H, J =

7,2 Hz), 6,82 (d, 1H, J 7,0 Hz), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,09-2,29 (m, 2H); LCMS: pureza: 97,6%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.943 N4-(3-Metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950371)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,91-8,07 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,48 (s, 311); LCMS: pureza: 93,8%; MS (m/e): 410,50 (MH^+).

7.3.944 N4-(3-Fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950372)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na

forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 86,0%; MS (m/e): 472,50 (MH^+).

7.3.945 N4-(3-Metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950373)

Uma mistura de N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^1H NMR (DMSO): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 92,4%; MS (m/e): 425,28 (MH^+).

7.3.946 N4-(3-Fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950374)

Uma mistura de N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxiamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^1H NMR (DMSO): δ 11,63 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,44-8,43 (m, 14H), 4,42 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS: pureza: 92,4%; MS (m/e): 487,31 (MH^+).

7.3.947 N2,N4-Bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950376)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três equivalentes de 3-acetofenona em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 93,1%; MS (m/e): 365,19 (MH^+).

7.3.948 N2,N4-Bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950377)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três equivalentes de 3-benzofenona em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,7%; MS (m/e): 489,29 (MH^+).

7.3.949 N2,N4-Bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950378)

Uma solução de N2,N4-bis(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina em TfOH foi aquecida durante 2 horas a 100°C. Manipulação aquosa seguida de cromatografia "flash" em sílica gel deu origem a N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^1H NMR (DMSO): δ 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,72-7,99 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 4H); LCMS: pureza: 94,3%; MS (m/e): 484,50 (MH^+).

7.3.950 N2,N4-Bis(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950379)

Uma mistura de N2,N4-bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 2H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 ($M-H^-$).

7.3.951 N2,N4-Bis(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950380)

Uma mistura de N2,N4-bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C, durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 486,05 ($M-H^-$).

7.3.952 N2,N4-Bis(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950381)

Uma mistura de N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza, 98,1%; MS (m/e): 449,03 ($M-H^-$).

7.3.953 N4-(4-Acetiloxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950382)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em piridina foi tratada com anidrido acético a 22°C durante 16 horas. Manipulação aquosa deu origem a N4-(4-acetiloxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,43 (s largo, 1H), 9,62 (s largo, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10-7,83 (m, 7H), 6,83 (d, 1H, J=7,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,01 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 ($M-H^-$).

7.3.954 N4-(4-Azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950383)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em THF seco foi tratada com 2 equivalentes de DPPA e DBU. A mistura foi agitada durante 3 horas a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,09 (s largo, 1H), 9,83 (s largo, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,11-7,61 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,78 (s, 2H), 4,03-4,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); LCMS: pureza: 97,9%; MS (m/e): 463,07 (MH^+).

7.3.955 N4-(4-Benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950385)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em THF foi tratada com eterato de trifluoreto de boro a 80°C durante 8 horas. Manipulação aquosa deu origem a N4-(4-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s largo, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H) 4,73-4,74 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,5%; MS (m/e): 420,07 ($M-H^-$).

7.3.956 N4-(3-Hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950386).

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 89,2%; MS (m/e): 410,5 (MH^+).

7.3.957 N4-(3-Amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950388)

Uma mistura de 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3 equivalentes de 3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,1%; MS (m/e): 427,18 (MH^+).

7.3.958 N4-(4-Etoxi-3-hidroxissulfonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950389).

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em HOAc foi tratada com nitrato de sódio, seguido da adição de HCl aquoso concentrado e dicloreto de cobre. A mistura foi agitada durante 2 horas a 22°C durante 8 horas e foi purificada por manipulação aquosa seguida de cromatografia em coluna em sílica gel para dar origem a N4-(4-etoxi-3-hidroxissulfonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 82,3%; MS (m/e): 474,09 ($M-H^-$).

7.3.959 N2,N4-Bis(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950391)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três equivalentes de 3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, N2,N4-bis(3-metoxicarbonil-4-

trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,96 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,16-8,26 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H, J = 3,0, 7,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); LCMS: pureza: 93,0%; MS (m/e): 565,37 (MH^+).

7.3.960 N4-(3-Metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950392)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,8%; MS (m/e): 510,41 (MH^+).

7.3.961 N4-(4-Acetilamino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950393)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeCN seco foi tratada com ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi agitada durante 3 horas a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-acetilamino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,46 (s largo,

1H), 9,52 (s largo, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12-7,73 (m, 7H), 6,66 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,143 (s, 3H), 1,90-2,11 (m, 2H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 ($M-H^-$). LCMS: pureza: 96,2%; MS (m/e): 479,13 ($M-H^-$).

7.3.962 N4-[2,4-Di-hidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4] benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R945236)

N4-[2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (800 mg, 2,18 mmol) e pentassulfureto de fósforo (800 mg, 1,80 mmol) foram agitados em piridina (5 mL) a 70°C durante 2 horas. A solução reacional foi tratada com solução 1 N de HCl para pH 5. A precipitação foi recolhida com filtração, foi lavada com água e seca para dar origem a N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-tiona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina.

N4-[2H-1,4-Benzoxazin-3(4H-tiona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (400 mg, 1,04 mmol), glicina (500 mg) e trietilamina (0,5 mL) foram agitadas em metanol (10 mL) a 70 °C durante a noite. O sal não dissolvido foi removido por filtração e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado e dissolvido de novo em THF (5 mL) e DMF (5 mL). À solução adicionaram-se EDC (200 mg), HOAt (200 mg) e diisopropiletilamina (0,2 mL). A solução reacional foi agitada a 70 °C durante 0,5 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo (60 mL) e lavada com água (2 x 60 mL). A camada orgânica foi separada, seca, evaporada e purificada por cromatografia em coluna "flash" (EtOAc/ hexanos =1:1, EtOAc) para dar origem a N4-[2,4-di-hidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-

pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4,35 (t, J= 2,1 Hz, 2H), 4,92 (t, J= 2,1 Hz, 2H), 6,44 (dd, J=1,5 e 8,1 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,97 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,57 (d, J= 2,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -167,46; LCMS: tempo de retenção: 13,71 minutos; pureza: 93,18%; MS (m/e): 407,10 (MH^+).

7.3.963 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-oxo-1,2,3,6-tetra-hidropirimido[2,1-c][1,4]benzoxazin-9-il]-2,4-pirimidinodiamina (R945237)

De modo análogo à preparação de N4-[2,4-di-hidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-tiona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina (400 mg, 1,04 mmol) e β-alanina (500 mg) deram origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-oxo-1,2,3,6-tetra-hidropirimido[2,1-c][1,4]benzoxazin-9-il]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (acetona-d_6): δ 2,68 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 4,62 (t, J=1,2 Hz, 2H), 6,42 (ddd, J= 1,2 e 2,4 e 7,5 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,38 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 2,4 e 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,52 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, acetona-d_6): δ - 168,04.

7.3.964 5-Fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-7-il]-2,4-pirimidinodiamina (R945242)

2H-Pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (500 mg) foi tratada com ácido nítrico (5 mL) e ácido sulfúrico (5 mL). A mistura reacional foi aquecida para 70°C durante 30 minutos e depois

foi derramada em água gelada. A solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio para pH 6. A precipitação amarela foi recolhida por filtração, foi lavada com água e seca para dar origem a uma mistura de produtos nitrados (regio-isómeros).

A mistura de compostos nitrados foi reduzida sob condições de hidrogenólise utilizando 10% Pd-C em metanol a 40 psi durante 30 minutos. O catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado e tratado com 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (200 mg) em metanol (5 mL), água (5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 70 °C durante a noite, depois foi evaporada. O resíduo reagiu com 3-metilaminocarbonilmetileno-oxianilina (300 mg) em metanol (5 mL) e água (1 mL) a 100°C durante a noite. A mistura reacional foi diluída com solução 1 N de HCl (60 mL). A precipitação castanha foi recolhida por filtração, lavada com água e seca para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-7-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,62 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,48 (dd, J= 2,4 e 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,86 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 164,49; LCMS: tempo de retenção: 13,16 minutos; pureza: 79,30%; MS (m/e): 440,16 (MH^+).

7.3.965 5-Fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-[2H-pirido[3,7,b]-1,4-oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina (R945263)

2H-Pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (1 g, 6,66 mmol) refluiu com complexo de hidreto de boro sulfureto de metilo (2 mL) em THF (10 mL) durante 30 minutos para dar origem a 2H-

pirido[3,2-b]-1,4-oxazina. De modo análogo à preparação de 5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-7-il]-2,4-pirimidinodiamina, 2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina foi nitrada, reduzida e reagiu com 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (400 mg) e 3-metilaminocarbonilmetileno-oxi-anilina (500 mg) para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-metil-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido cinzento. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,91 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 3,55 (t, J= 4,2 Hz, 2H), 4,24 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,90 (largo, 1H), 6,51 (dd, J= 2,7 e 8,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1M, 6,90 (dd, J= 2,1 e 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (largo, 1H), 7,18 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1H); LCMS: tempo de retenção: 11,91 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 426,12 (MH^+).

7.3.966 5-Fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R921304)

2H-Pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (2,5 g) foi dissolvida em ácido acético (6 mL) e anidrido acético (30 mL). Adicionou-se gota-a-gota ácido nítrico fumegante (3 mL) à solução reacional em banho de gelo. A solução reacional foi agitada no banho de gelo durante a noite. A solução foi derramada em gelo esmagado. A precipitação amarela-clara foi recolhida por filtração, foi lavada com água e seca para dar origem a uma mistura de produtos nitrados (regio-isómeros). A mistura foi cristalizada a partir de diclorometano para dar origem a 6-nitro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (1 g) na forma de um sólido amarelo-claro.

6-Nitro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (1 g) foi

reduzida sob condições de hidrogenólise utilizando 10% Pd-C em metanol (50 mL) e solução 1 N de HCl (10 mL) a 50 psi durante 2 horas. O catalisador foi removido por filtração e foi lavado com metanol e solução 1 N de HCl. O filtrado foi evaporado para dar origem a 6-amino-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona.

De modo análogo à preparação de 5-fluoro-N2-(3-metilamino-carbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-7-il]-2,4-pirimidinodiamina, 6-amino-2H-pirido [3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona reagiu com 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (500 mg) e 3-metilaminocarbonilmetileno-oxianilina (500 mg) para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-6-il]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido bege. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,63 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,47 (dd, J=1,8 e 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6: δ - 163,20; LCMS: tempo de retenção: 25,22 minutos; pureza: 97,55%; MS (m/e): 440,25 (MH^+).

7.3.967 5-Fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxi-fenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R945299)

6-Nitro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (500 mg) refluiu com complexo de hidreto de boro sulfureto de metilo (1 mL) em THF (10 mL) durante 30 minutos para dar origem a 6-nitro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina. De modo análogo à preparação de 5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-7-il]-2,4-pirimidinodiamina, 6-nitro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina foi

reduzida e reagiu com 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (500 mg) e 3-metilaminocarbonilmetileno-oxianilina (500 mg) para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonil-metileno-oxifenil)-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-6-il]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido cinzento. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,81 (s, 3H), 3,48 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,60 (ddd, J= 1,5 e 2,7 e 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 3,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -168,20; LCMS: tempo de retenção: 25,49 minutos; pureza: 97,56%; MS (m/e): 426,23 (MH^+).

7.3.968 N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il))-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R908698)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. 1H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J=4 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,5 (m, 1H), 4,6 (s, 2H); pureza 95 %; MS (m/e): 368 (MH+).

7.3.969 N2-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R908699)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinoamina e 7-amino-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a N2-(1,4-Benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H); pureza 95 %; MS (m/e): 368 (MH+).

7.3.970 N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-((N-metil acetamido-2)-3-fenoxi)-2,4-pirimidinodiamina (R908700)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)fenilpirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-((N-metil acetamido-2)-3-fenoxi)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J=4 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.971 N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi)]-2,4-pirimidinodiamina (R908701)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(1,4-benzoxazin-3-onil)]fenilpirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi]-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J=4 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H); pureza 96 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.972 N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R908702)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)fenilpirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazino-3-on-6-il)-5-

fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H); pureza 98 %; MS (m/e): 368 (MH+).

7.3.973 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-metil-1,4-benzoxazino-3-on-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908703)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)]fenil-pirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)]pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,23 (m, 6H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H); pureza 96 %; MS (m/e): 382 (MH+).

7.3.974 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908704)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenil-pirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,8,13 (d, 1H, J=4 Hz), 7,13 (m, 3H), 6,72 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,83 (m, 3H); pureza 93 %; MS (m/e): 367 (MH+).

7.3.975 5-Fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908705)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-

(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenil-pirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,13 (m, 5H), 6,75 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (m, 3H); pureza 96 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.976 N2-(1,4-Benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-fenil)-2,4-pirimidinodiamina (R908706)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinoamina e 7-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-(1,4-Benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirinzidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 7,95 (d, 1H, J=4 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H); pureza 96 %; MS (m/e): 353 (MH+)].

7.3.977 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908707)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H); pureza 95 %; MS (m/e): 368 (MH+).

7.3.978 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-Metil-1,4-benzoxazino-3-on-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908708)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinoamina e 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazino-3-ona reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-Metil-1,4-benzoxazino-3-on-7-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,62 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 380 (MH+)].

7.3.979 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908709)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,25 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 382 (MH+).

7.3.980 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908710)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. 1H (MeOD-d4) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 7,43 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (s largo, 1 H); pureza 96 %; MS (m/e): 382 (MH+).

7.3.981 N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidinodiamina (R908711)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinoamina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (MeOD-d4): δ 8,2 (d,1H, J=4 Hz), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J=7 Hz); pureza 94 %; MS (m/e): 439 (MH^+).

7.3.982 (+/-)-5-Fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R908712)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, (+/-)-2-cloro-5-fluoro-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)]fenilpirimidino-amina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a (+/-)-5-Fluoro-N2-[(N-metil acetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)- 2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J=4 Hz), 8,13 (m, 1H), 7,1 (m, 5H), 6,96 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 1,25 (m, 3H); pureza 93%; MS (m/e): 453 (MH+).

7.3.984 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoropirimidinodiamina (R909255)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinoamina e 3-cloro-4-hidroxi-5-metilanilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-

benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoropirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): 87,89 (d, 1H, J=4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); pureza 99 %; MS (m/e): 402 (MH^{+}).

7.3985 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)pirimidinodiamina (R909259)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazinil)]fenilpirimidino-amina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino-carbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,01 (d, 1H, J=4 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H); pureza 98 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.986 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-onil)]pirimidino-diamina (R909260)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-onil)]fenil-pirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-onil)]pirimidinodiamina. ^{1}H (DMSO-d6) 8,01 (d, 1H, J=4 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42

(m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H); pureza 88%; MS (m/e): 453 (MH+).

7.3.987 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]-2,4-pirimidinodiamina (R909261)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)fenil-pirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) anilina reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,08 (d, 1H, J=4 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H); MS (m/e): 453 (MH+).

7.3.988 (+/-)-5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil]-N2-(2-metil-1,4-benzotiazin-3-on-6-il)pirimidinodiamina (R909263)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinoamina e 6-amino-2-metil-1,4-benzotiazin-3-ona reagiram para dar origem a (+/-)-5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil]-N2-(2-metil-1,4-benzotiazin-3-on-6-il)pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (MeOD-d4): 88,02 (d, 1H, J=4 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,52 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,25 (m, 3H); pureza 92 %; MS (m/e): 398 (MH^{+}).

7.3.989 5-Fluoro-N2-[3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (R909264)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-

(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenil-pirimidinoamina e 3-aminofenol reagiram para dar origem a 5-Fluoro-N2-[3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,08 (d, 1H, J=4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,42 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 382 (MH+).

7.3.990 N4-(3-Etilcarboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi) fenil]pirimidinodiamina (R909265)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-Cloro-N4-(3-etilcarboxi-4*H*-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidinoamina e 3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(3-Etilcarboxi-4*H*-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,23 (m, 2H), 8,08 (d, J=4 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,43 (s, 2H); pureza 92 %; MS (m/e): 534 (MH^{+}).

7.3.991 N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)-N2-[3-etoxicarbonil-metileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909266)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)-2-cloro-5-fluoro-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(1,4-Benzoxazin-7-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J=4 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,68 (m, 2H), 4,7

(s, 2H) 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) 1,87 (m, 3H); pureza 89 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.992 N2-(3-Etilcarboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinodiamina (R909267)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinoamina e 3-Etil-6-Amino-(3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina reagiram para dar origem a N2-(3-Etilcarboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidino-diamina. 1H NMR (DMSO-d6): δ 8,18 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,25 (q, 2H J=6,5 Hz), 1,28 (t, 2H, 1=6,5 Hz), pureza 92 %; MS (m/e): 409 (MH^+).

7.3.993 N2-(1,4-Benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R909268)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluampirimidinoamina e 6-amino-1,4-benzoxazin-3-ona reagiram para dar origem a N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(6-(1,4-benzoxazinil)]-)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H J= 4 Hz), 7,17 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,58 (m, 1H) 4,52 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,33 (m, 2H); pureza: 97 %; MS (m/e): 409 (MH^+).

7.3.994 N2-[3-(N,N-Dimetilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909290)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-

[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil)-5-fluoro-pirimidinodiamina e cloridrato de dimetilamina reagiram para dar origem a N2-[3-(N,N-Dimetilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 6H); pureza: 95 %; MS (m/e): 439 (MH+).

7.3.995 N4-(4N-Carboxamidino-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R909292)

A uma solução em 2 mL de THF a 0° Celsius contendo 250 mg (0,59 mmol) de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina, 1,4 eq., 115 uL de TEA e DMAP catalítico adicionaram-se 0,4 eq., 70 mg de trifosgénio. Após 30 minutos, 15 mL de amoníaco aquoso e agitada durante 30 minutos à TA. O THF foi evaporado e a reação foi diluída com água, e o precipitado resultante foi recolhido por filtração com sucção. O precipitado em bruto foi purificado por TLC preparativa (5% MeOH/EtOAc) para dar origem a N4-(4N-Carboxamidino-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,83 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); pureza: 87 %; MS (m/e): 468 (MH^+).

7.3.996 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxi-carbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R909308)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, N2-Cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-pirimidinoamina e 3-(etoxicarbonilmetileno-oxi)anilina reagiram para dar origem a N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxi-carbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,00 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,74 (s, 2 H), 1,03 (t, 3H), 1,00 (s, 6H); pureza 99 %; MS (m/e): 467 (MH+).

7.3.997 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R909309)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H); pureza 99 %; MS (m/e): 453 (MH+).

7.3.998 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidino-diamina (R909309)

De modo semelhante a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-

pirimidinodiamina, N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e cloridrato de metilamina reagiram para dar origem a N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. 1H (DMSO-d6) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H); pureza 99 %; MS (m/e): 453 (MH+).

7.3.999 N4-(2,4-Di-iodo-3-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-iodo-1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935221)

A 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (34,4 mg, 0,098 mmole) em etanol (2,0 mL) e NH_4OH aquoso (2,0 mL) adicionou-se I_2 (0,126 g, 0,99 mmoles atómicas) e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, dissolvida em EtOAc e tratada com solução hipotónica aquosa. A camada orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada. O material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar origem a N4-(2,4-di-iodo-3-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-iodo-1-metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,92 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 20,88 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 729 (MH^+).

7.3.1000 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935222)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(metoxicarbonil) metilindazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}NMR (DMSO-d_6): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (s, 2H), 6,87 (s, 2H, J = 8,8 Hz), 5,31 (s, 2H), 4,57 (septeto, 1H, J = 5,8 Hz), 3,65 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 21,33 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 451 (MH^+).

7.3.1001 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935223)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 5-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,9 e 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,65 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 21,33 minutos; pureza: 96%; MS (m/e): 451 (MH^+).

7.3.1003 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935225)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(*N*-metilamino-carbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J =1,1 e 8,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 2,9 e 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,95 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, J = 4,1 Hz). LCMS: tempo de retenção: 15,55 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 450 (MH^+).

7.3.1004 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil-N2-[1-(metoxicarbonil) metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935237)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 15,82 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 409 (MH^+).

7.3.1005 N2,N4-Bis[1-(2-hidroxietil)indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R935238)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N2,N4-bis[1-(2-hidroxietil) indazolino-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 4,75 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H). LCMS: tempo de retenção: 13,73 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 449 (MH^+).

7.3.1006 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(N-metil-aminocarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935239)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(4-isopropoxi-fenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(*N*-metilaminocarbonil) metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,90 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,98 (s, 2H), 4,57 (q, 1H, J = 5,8 Hz), 2,59 (d, 3H, J = 4,1 Hz), 1,21 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 17,74 minutos; pureza: 94%; MS (m/e): 450 (MH^+).

7.3.1007 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935240)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(*N*-metilamino-carbonil)metil-indizolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,36 (s largo, 2H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 2,59 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 15,06 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 450 (NH^+).

7.3.1009 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935248)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil) indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 19,42 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 423 (MH^+).

7.3.1010 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935249)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-4-piridinamina reagiu com 3, 4-etilenodioxianilina para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,32 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,01 (s, 1H); 7,65-7,57 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J =1,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 1,9 e 8,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,38 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,66 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 18,94 minutos; pureza: 91%; MS (m/e): 451 (MH^+).

7.3.1011 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935250)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-4-pirimidinoamina reagiu com 3-aminofenol para dar origem a 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxi-carbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,28 (ap d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 17,87 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 409 (MH^+).

7.3.1015 5-Fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935255)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, J = 4,0 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,57 (septeto, 1H, J = 5,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 (ap qt, 2H, J = 5,8 Hz), 1,26 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 20,90 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 423 (MH^+).

7.3.1016 5-Fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935256)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=4,1 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 (ap qt, 2H, J = 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 15,97 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 381 (MH^+).

7.3.1017 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935258)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxietil) indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,02 (dd, 1H, J =1,0 e 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,86 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,40 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,15 (s, 4H), 3,78 (ap qt, 2H, J = 5,3 e 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,07 minutos; pureza: 93%; MS (m/e): 423 (MH^+).

7.3.1018 5-Fluoro-N4-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935259)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxietil)indazolino-5-il]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,10 (ap s, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,86 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,79 (ap qt, 2H, J = 5,3 e 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 16,09 minutos; pureza: 89%; MS (*m/e*): 381 (MH^+).

7.3.1019 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935261)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-6-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 3,4-etilenodioxianilina para produzir N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO): δ 12,85 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,8 Hz), 4,14 (s, 4H). LCMS: tempo de retenção: 15,90 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 379 (MH^+).

7.3.1020 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935262)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-6-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 3-aminofenol para produzir 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,80 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,8 Hz), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H). LCMS: tempo de retenção: 13,78 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 379 (MH^+).

7.3.1021 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935263)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinoamina reagiu com 4-amino-2-cloro-6-metil-fenol para produzir N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,98 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 13,36 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 439 (MH^+).

7.3.1022 N2-(3-Cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935264)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-6-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 4-amino-2-cloro-6-metilfenol para produzir N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9,62 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 13,78 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 385 (MH^+).

7.3.1024 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935267)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 3,4-etilenodioxifenilanilina para produzir N2-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_4): δ 10,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,17 (s, 4H). LCMS: tempo de retenção: 15,16 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 379 (MH^+).

7.3.1025 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935268)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 3-aminofenol para produzir 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 810,64 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H, J =1,7 e 8,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 12,80 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 337 (MH^+).

7.3.1026 5-Fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-[3-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R935269)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 3-(metoxicarbonilmetileno-oxi)anilina para produzir 5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-[3-(metoxi-carbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,13-7,6 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). LCMS:

tempo de retenção: 15,36 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 409 (MH^+).

7.3.1027 5-Fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935270)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolino-5-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-aminoindazolina para produzir 5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J =1,7 e 8,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,21 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 13,45 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 361.

7.3.1028 5-Fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazin-8-il]-N2-[3-(*N*-metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R935271)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinoamina reagiu com 3-(*N*-metilamino-carbonilmetileno-oxi)anilina para produzir 5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-N2-[3-(*N*-metilamino-carbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (qt, 1H, J = 4,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,47 -7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 1,2 e 8,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 4,26

(s, 2H), 2,61 (d, 3H, J = 4,6 Hz). LCMS: tempo de retenção: 15,45 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 462 (MH^+).

7.3.1032 5-Fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-[3-(*N*-metilamino-carbonilmetileno-oxi)fenil-2,4-pirimidinodiamina (R935279)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, 5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-[3-(-metoxicarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(indazolino-5-il)-N2-[3-(*N*-metilaminocarbonil-metileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 12,98 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,90 (qt, 1H, J =4,7 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,2 Hz), 4,31 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 12,92 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 408 (MH^+).

7.3.1035 N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R935286)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,19 (s, 4H), 3,93 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,82 (t, 2H,

J = 6,4 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 24,70 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH^+).

7.3.1036 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935287)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil) indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,20 (m, 3H, 6,77 (d, 1H, J =8,8 Hz), 4,20 (s, 4H), 3,27 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J=6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 24,70 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH^+). LCMS: tempo de retenção: 22,09 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 437 ($M1H^+$).

7.3.1037 N2-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935288)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2-(*N*-metilamino-carbonil)etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J =4,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J =

8,8 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,19 (s, 4H), 2,57 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 23,10 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 464 (MH^+).

7.3.1038 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935289)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-6-il]- 5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10,74 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 1,2 e 8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,55 (septeto, 1H, J = 6,4 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,93 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,22 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 26,84 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 479 (MH^+).

7.3.1039 5-Fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-6-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935290)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-6-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H, J = 3,5 e 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,55

(septeto, 1H, J = 7,0 Hz), 4,49 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 7,0 Hz); LCMS: tempo de retenção: 24,13 minutos; pureza: 97%; MS *(m/e):* 437 (MH^+).

7.3.1040 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-(N-metil-amino)carbonil]etil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935291)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2(*N*-metilamino) carbonil]etil-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,32 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,54 (septeto, 1H, J = 5,8 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,55 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,24 (d, 6H, J= 6H). LCMS: tempo de retenção: 23,68 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 464 (MH^+).

7.3.1041 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935292)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidino-diamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-6-il]- 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10,35 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,96 (s,

1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,94 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,03 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 22,73 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 437 (MH^+).

7.3.1042 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxi-propil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935293)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxipropil) indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,08 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,85 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 24,70 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH^+). LCMS: tempo de retenção: 20,37 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 395 (MH^+).

7.3.1043 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metil-aminocarbonil)etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935294)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)

etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 20,18 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 422 (MH^+).

7.3.1044 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidino-diamina (R935295)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-(2-etoxicarbonil-etil)indazolina para dar origem a N4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzo-fur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. A purificação do material em bruto deu origem a dois produtos.

N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935295)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,21 (ap d, 1H, J =1,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,91 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 25,67 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 519 (MH^+), e

N4-[1-(2-carboxietil)indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935296)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,54 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,23 (ap d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 23,28 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 491 (MH^+).

7.3.1045 5-Fluoro-N4-[2-(*N*-metilaminocarbonil)benzofuran-5-il]-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935297)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina e Me_2NH.HCl reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-[2-(*N*-metilaminocarbonil)benzofuran-5-il]-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil]-indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,00 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,70 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,12 (d, 1H, J =1,7 Hz), 7,911 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J =4,7 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 1,7 e 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 3,5 e 8,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 3,5 e 8,8 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,47 (d, 6H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 20,18 minutos; pureza: 89%; MS (*m/e*): 503 (MH^+).

7.3.1046 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935298)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina e 5-amino-2-metilindazolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, J = 4,1 e 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,57 (septeto, 1H, J = 6,4 Hz), 4,08 (s, 3H), 1,26 (d, 6H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 23,89 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 393 (MH^+).

7.3.1047 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935299)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-2-metilindazolina para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,35 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,62 (s largo, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,7 e 9,3 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,03 (s, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 4,09 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 20,01 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 351 (MH^+).

7.3.1048 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935300)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 5-amino-2-metilindazolina para produzir N4-(3,4-

etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,64 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,21 (s, 3H), 4,15 (s, 4H). LCMS: tempo de retenção: 21,77 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 393 (MH^+).

7.3.1049 N2-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R935301)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10, (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 2H, 7,30 (d, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,55 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 25,19 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 479 (MH^+).

7.3.1050 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935302)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil) indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,14 (s, 1H), 9,13 (s,

1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,59 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 22,33 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 437 (MH^+).

7.3.1051 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935303)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]- 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 10,46 (s, 1H, 9,62 (s largo 1H), 8,28 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,96 (s, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,67-6,64 (m, 1H), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 23,68 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 437 (MH^+).

7.3.1052 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxi-propil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935304)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxipropil) indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1 H), 8,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s,

2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,92 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 24,70 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH^+). LCMS: tempo de retenção: 20,89 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 395 (MH^+).

7.3.1053 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metil-aminocarbonil)etil]-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935305)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil) etil]-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,82 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 20,66 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 422 (MH^+).

7.3.1054 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935306)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(4-

isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,57 (septeto, 1H, J = 7,0 Hz), 3,96 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,23 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 27,39 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 479 (MH^+).

7.3.1055 5-Fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935307)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (t, 2H), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 23,71 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 437 (MH^+).

7.3.1056 5-Fluoro-N4-(2-hidroximetilbenzofur-5-il)-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935308)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-Etoxicarboniletil) indazolino-6-il]-5-fluro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-

N4-(2-hidroximetilbenzofur-5-il)-N2-[1-(3-hidroxi-propil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,45 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,76 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 20,86 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 449 (MH^+).

7.3.1057 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil]-indazolino-5-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935309)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-N2-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(*N*-metil-aminocarbonil)etil]-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,82 (s, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,22 (s, 4H), 2,62 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 18,67 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 464 (MH^+).

7.3.1058 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metil-aminocarbonil)etil]-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935310)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-

fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-(*N*-metilamino-carbonil)etil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,82 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,57 (q, 2H, J = 5,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,47 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,26 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 17,14 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 464 (MH^+).

7.3.1059 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidino-diamina (R935320)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 6-amino-1-(2-metoxi-3-carbometoxibenzil) indazolina para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,2 Hz), 5,39 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 29,92 minutos; pureza: 80%; MS (*m/e*): 557 (MH^+).

7.3.1060 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935321)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-(2-metoxi-3-carbometoxibenzil) indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J =1,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 1,7 e 8,8 Hz), 7,33-7,27 (, 2H), 7,13 (t, 1H, J =1,7 HZ), 7,03 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,45 (dd, 1H, J= 1,7 e 8,2 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 28,80 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 515 (MH^+).

7.3.1061 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935322)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsufonamido-carboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,47-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,34 (s, 2H), 4,48 (septeto, 1H, J = 5,9 Hz), 3,82 (s, 3M, 2,55 (s, 3H), 1,21 (d,

6H, J = 5,9 Hz). LCMS: tempo de retenção: 30,57 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 696 (MH).

7.3.1062 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935323)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolina para dar origem a N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 7,6 Hz), 7,42-7,20 (m, 6H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 32,11 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 696 (MH^+).

7.3.1063 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935324)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi) benzil]indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 4,1

Hz), 8,00 (s, H), 7,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J =1,2 e 8,8 Hz), 7,47-7,23 (m, 6H), 7,11 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,03 (t, 1H, J=8,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J =1,7 e 8,2 Hz), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 29,79 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 654 (MH^+).

7.3.1064 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935336)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina reagiu com 6-amino-2-(2-metoxi-3-carbometoxibenzil) indazolina para dar origem a N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1h), 8,04 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,58 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 10,91 minutos; pureza: 91%; MS (*m/e*): 557 (MH^+).

7.3.1065 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935337)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-2-(2-metoxi-3-carbometoxibenzil) indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(2-metoxi-4-

carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,52 (ap t, 3H, J = 7,6 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,08 (ap s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,43 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 10,51 minutos; pureza: 93%; MS (*m/e*): 515 $(MH)^+$.

7.3.1066 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935338)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 6-amino-2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil) indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(4-isopropoxi-fenil)-N2-[2-(2-metoxi-4-carbometoxibenzil)indazolino-6-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,56 (s, 2H), 4,46 (septeto, 1H, J = 5,9 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J = 5,9 Hz). LCMS: tempo de retenção: 11,94 minutos; pureza: 90%; MS (m/e): 557 (MH^+).

7.3.1067 N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935339)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina

reagiu com 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluil-sulfonamidocarboxi)benzil]indazolina para dar origem a N4-(3,4-Etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,57 (s largo, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,58 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 11,33 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 696 (MH^+).

7.3.1068 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)benzil]indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935340)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolina para dar origem a 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamido-carboxi)benzil]indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (ap s, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 7H), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,06 (ap t, 3H, J = 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 10,16 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 654 (MH^+).

7.3.1069 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935351)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil-

5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 4,00 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 10,64 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 369 (MS^+).

7.3.1070 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935352)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,18 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,80 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 355 (MH^+).

7.3.1071 N4-(4-Clorofenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R935353)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N4-(4-clorofenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 7,96 (s, 1H),

7,88 (s, 1H), 7,33-7,66 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 11,85 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 455 (MH^+).

7.3.1072 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R935354)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3-cloro-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil) indazolina para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,63 (s, 1M, 9,30 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,10 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 10,0 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 14,4 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 539 (MH^+).

7.3.1073. N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935355)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86

(s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 1H, J=8,2 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 12,30 minutos; pureza, 98%; MS (*m/e*): 404 (MH^+).

7.3.1074 5-Fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935356)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidino-amina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-N4-(3-trifluoro-metoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,25 (d, 1M, J = 4,1 Hz), 7,92 (s, 2H), 7,84 (d, 1H, J=9,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1M, J= 9,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 12,13 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 419 (MH).

7.3.1075 N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935357)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,84 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55-7,32 (m, 4H), 3,99 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 11,26 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 415 (MH^+).

7.3.1076 N4-(3,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935358)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,08 (ap s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (ap s, 3H), 7,37 (q, 1H, J = 9,4 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 10,42 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 371 (MH^+).

7.3.1077 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935359)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 9,79 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,09 (t, 1H, J=2,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,99 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 13,14 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 453 (MH^+).

7.3.1078 N2-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935360)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidino-amina

reagiu com 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar origem a N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,8 e 7,4 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,97 (q, 4H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,06 (t, 3H, J=7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 13,22 minutos; pureza: 95%; MS (*m/e*): 505 (MH^+).

7.3.1079 5-Fluoro-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil] indazolino-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935361)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarbonil-etil)indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]indazolino-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,83 (qt, 1H, J =4,9 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, J = 8,2 e 9,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,63 (1, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,00 minutos; pureza: 100%; MS (*m/e*): 490 (MH^+).

7.3.1080 5-Fluoro-N2-(1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R93S362)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-

fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,35 (dd, 2H, J = 5,2 e 7,0 Hz), 1,84 (qt, 2H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,42 minutos; pureza 97%; MS (*m/e*): 463 (MH^+).

7.3.1081 5-Fluoro-N2-(indazolino-6-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935363)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidino-amina e 6-aminoindazolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,72 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s largo, 2H), 7,89 (s, 1M, 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz). LCMS: tempo de retenção: 12,17 minutos; pureza: 97%; MS (*m/e*): 405 (MH^+).

7.3.1082 5-Fluoro-N2-(indazolino-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935364)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidino-amina e

5-aminoindazolina reagiram para dar origem a 5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,44 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 405 (MH^+).

7.3.1083 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935365)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J = 3,0 e 8,8 Hz), 7,42 (dd, 2H, J = 3,0 e 8,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 9,07 minutos; pureza, 91%; MS (*m/e*): 355 (MH^+).

7.3.1084 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935366)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,90 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

LCMS: tempo de retenção: 11,65 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 439 (MH^+).

7.3.1085 5-Fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metileno-oxifenil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (R935367)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metileno-oxifenil]-4-pirimidinoamina e 3,4,5-trimetoxi-anilina reagiram por aquecimento em micro-ondas a 180 °C. Por concentração do etanol e adição de 2 N HCl obteve-se 5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno-oxi-fenil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina na forma de flocos finos do sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (dd, 2H, J = 5,3 e 1,2 Hz), 7,39 (dd, 2H, J = 3,1 e 8,8 Hz), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,03 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,57 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 13,00 minutos; pureza: 97%; MS (m/e): 547 (MH^+).

7.3.1086 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935368)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,17 (ap d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (s largo, 1H), 7,97 (dt, 1H, J = 2,4 e 9,3 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d,

1H, J = 9,3 Hz), 7,27 (dd, 1H, J=1,7 e 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 13,08 minutos; pureza: 96%; MS (*m/e*): 439 (MH^+).

7.3.1087 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935369)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(*N*-metilaminocarbonil)etil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 3,5 Hz), 8,11 (t, 1H, J=2,4 Hz), 8,02 (ap s, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,51 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 524 (MH^+).

7.3.1088 N4-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935370)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina reagiu com DIBAL-H para produzir N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxi-propil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,53 (t, 2H, J= 8,8

Hz), 7,46 (t, 1H, J= 8,8 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,35 (dd, 2H, J = 5,8 e 6,4 Hz), 1,93 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tempo de retenção: 11,33 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 497 (MH^+).

7.3.1089 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935371)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,92 (s, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51-7,40 (m, 3H). LCMS: tempo de retenção: 9,83 minutos; pureza 98%; MS (*m/e*): 390 (MH^+).

7.3.1090 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolo-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935372)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,82 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 8,15 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26 (dd, 1H, J =1,7 e 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 11,73 minutos; pureza 99%; MS (*m/e*): 390 (MH^+).

7.3.1091 N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935373)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,40 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=4,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,89 (ap s, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (ap d, 3H, J=8,2 Hz). LCMS: tempo de retenção: 8,56 minutos; pureza: 99%; MS (*m/e*): 401 (MH^+).

7.3.1092 N4-(3,4-Difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935374)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 6-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(3,4-difluorometilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolino-6-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48 (dt, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 2,3 e 8,8 Hz). LCMS: tempo de retenção: 11,29 minutos; pureza: 90%; MS (*m/e*): 401 (MH^+).

7.3.1093. N4-(6-Cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935375)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-

cloro-N-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-1-metilindazolina reagiram para dar origem a N4-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 9,96 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,25 (dt, 1H, J = 3,9 e 8,8 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,00 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 8,95 minutos; pureza: 100%; MS *(m/e):* 370 (MH^+).

7.3.1094 N4-(6-Cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidinodiamina (R935376)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-(indazolino-5-il)-2,4-pirimidino-diamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (ap s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 7,87 minutos; pureza: 90%; MS *(m/e): 356* (ME^+).

7.3.1095 N4-(6-Cloro-3-piridil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R935377)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina e 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina reagiram para dar origem a N4-(6-cloro-3-piridil-N2-[1-(2-etoxicarboniletil) indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,20 (dt, 1H, J = 2,8 e 8,8 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8

Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,90 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tempo de retenção: 10,87 minutos; pureza: 94%; MS (*m/e*): 456 (MH^+).

7.3.1096 N4-(6-Cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(N-metil-aminocarbonil)etil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935378)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(6-cloro-3-piridil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e $Me_2NH.HCl$ reagiram para dar origem a N4-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(*N*-metilamino-carbonil)etil]indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,67 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (dt, 1H, J = 3,0 e 8,8 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (q, 1H, J = 5,3 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,53 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 5,3 Hz). LCMS: tempo de retenção: 7,62 minutos; pureza: 89%; MS (*m/e*): 441 (MH^+).

7.3.1097 N4-(6-Cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxi-propil)indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935379)

De modo semelhante à preparação de N2-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxil-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidinodiamina, N4-(6-cloro-3-piridil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolino-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina reagiu com DIBAL-H para produzir N4-(6-cloro-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolino-5-il]-2,4-

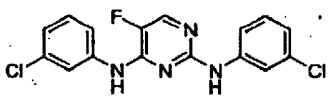
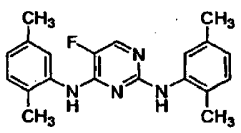
pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): LCMS: tempo de retenção: 8,02 minutos; pureza: 98%; MS (*m/e*): 414 (MH^+).

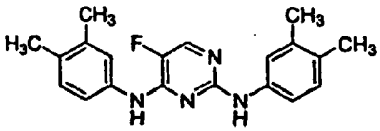
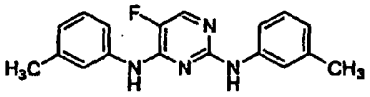
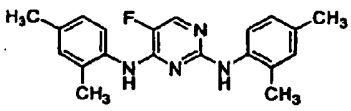
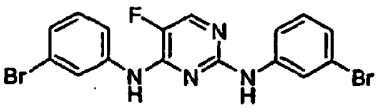
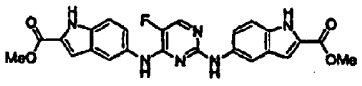
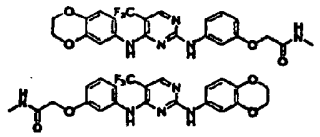
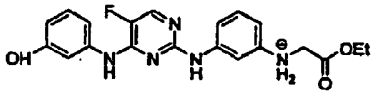
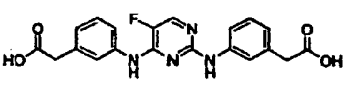
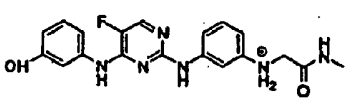
7.3.1098 N4-(2,6-Dimetoxi-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (R935380)

De modo semelhante à preparação de N4-(3,4-etilenodioxi-fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina, 2-cloro-N-(2,6-dimetoxi-3-piridil)-6-5-fluoro-4-pirimidino-amina e 1-metil-5-aminoindazolina reagiram para dar origem a N4-(2,6-dimetoxi-3-piridil)-5-fluoro-N2-[1-metil-indazolino-5-il]-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, J = 4,1 e 8,8 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J =8,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). LCMS: tempo de retenção: 9,57 minutos; pureza: 92%; MS (*m/e*): 396 (MH^+).

7.3.1099 2,4-Pirimidinodiaminas adicionais

Os compostos R008951, R008952, R008953, R008955, R008956, R008958, R070153 e R070790 (estruturas apresentadas em baixo) foram adquiridos à Contact Services. Compostos adicionais cujas estruturas estão apresentadas em baixo foram sintetizados utilizando métodos semelhantes aos descritos nos exemplos anteriores.

R008951 R067962 R926209		R088814 R926017	
R008952 R067963		R088815	

R008953 R067964		R091880	
R008955 R081166		R092788	
R008956 R070791		R920846	
R008958			
R070153			
R070790 R926036		R926593	
R926736		R950189	
		R950216	
R935117		R950218	

7.3.1100 Síntese de Intermediários 2,4-Pirimidinodiaminas e 2,4,6-Pirimidinotriaminas de acordo com os Esquemas VIII e IX

Uma variedade de intermediários e compostos 2,4-pirimidinodiamina foi sintetizada de acordo com os Esquemas VIII e IX. O Esquema VIII é exemplificado pela reação de 2,4,6-tricloropirimidina com 3-hidroxianilina para formar uma mistura de três compostos, que foram separados e purificados por cromatografia. O Esquema IX é exemplificado pela reação de 2,4,5,6-tetracloretopirimidina com 3,4-etilenodioxianilina para formar uma mistura de três compostos, que foram separados e purificados por cromatografia.

7.3.1104. Reação de 2,4,6-tricloropirimidina com 4-amino-fenoxiacetato de etilo

4,6-Dicloro-N2-(4-etoxicarbonilmetil)-4,6-dicloro-2-pirimidinoamina (R926549)

2,6-Dicloro-N4-(etoxicarbonilmetil)-4-pirimidinoamina (R926550)

Uma mistura de 2,4,6-tricloroanilina (1 mmol) e 2-aminoacetato de etilo (3 mmol) em 5 mL de MeOH foi aquecida a 100 °C num frasco selado durante 24 horas. A mistura reacional foi diluída com H_2O, foi acidificada com 2 N HCl e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Por remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (bem como TLC preparativa), dando origem a três produtos, principalmente o produto mono-SNAr, 4,6-dicloro-N2-(4-etoxicarbonilmetil)-4,6-dicloro-2-pirimidinoamina (R926549). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,67 (s, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 4,23 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 4,19 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tempo de retenção: 26,18 minutos; pureza: 100%; MS (m/e): 250 (MH^+); e produto Mono-SNAr, 2,6-

dicloro-N4-(etoxicarbonilmetil)-4-pirimidinoamina (R926550): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 6,37 (s largo, 1H), 4,28 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 4,19 (s largo, 2H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

7.3.1112 6-Cloro N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina (R926530)

A reação de 4,6-dicloropirimidina com excesso de 3-hidroxianilina em MeOH a 80 0 °C durante 24 horas, seguido de diluição com água e acidificação, deu origem ao produto em bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar origem a 6-cloro N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinoamina. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,15 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,93 (dd, 1,2 e 8,1 Hz), 6,74 (d, 1H, J=1,2 Hz), 6,55 (dd, 1,8 e 8,1 Hz); LCMS (m/e): tempo de retenção: 19,75 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 222 (MH^+).

7.3.1123 N2-(3-Aminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R926747)

A hidrólise de N2-(3-cianometileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina deu origem a N2-(3-aminocarbonilmetileno-oxifenil)-N4-(3,4-etilenodioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: tempo de retenção: 16,76 minutos; pureza 93 %; MS (m/e): 412 (MH^+).

7.3.1124 N2,N4-Bis(3-sódiofenoxi)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R926461)

A reação de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina com 2 equivalentes de metóxido de sódio em metanol deu origem ao composto requerido, N2,N4-bis(3-sódiofenoxi)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7,65 (d largo, 1H), 7,00-, 6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55

(dd, 1H, J=1,2 e 6,3 Hz), 6,31 (d largo, 1H, J= 8,1 Hz), 6,23 (d largo, 1H, J= 8,7 Hz); ^{19}F NMR (D_2O): - 47016; LCMS: tempo de retenção: 15,68 minutos; pureza: 99%; MS (m/e): 313 (MH^+).

7.3.1127 N4-(3-Carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950290)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-etoxi-carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 97,8%; MS (m/e): 443,20 (MH^+).

7.3.1128 N4-(3-Carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-carboximetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950291)

A reação de N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (0,1 g) e LiOH (10 equivalentes) em MeOH:água (1:1, v/v), durante 1 hora à temperatura ambiente seguida de tratamento com HCl aquoso, deu origem ao sólido. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar origem a N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-carboximetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 91,5%; MS (m/e): 415,16 (MH^+).

7.3.1129 N4-(3-Metoxicarbonil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950293)

Uma solução de N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH seco foi tratada com uma solução 4 M de HCl em dioxano. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(3-metoxi-carbonil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,30 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 7,96 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,71 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,95-7,11 (m, 4H), 6,51 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,14 (j, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 96,8%; MS (m/e): 457,25 (MH^+).

7.3.1130 N4-(4-Metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950294)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxi-carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 469,26 (MH^+).

7.3.1131 N4-(4-Metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950295)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-etoxicarbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo

de pressão a 110°C durante 24 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(4-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxicarbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 87,6%; MS (m/e): 455,26 (MH^+).

7.3.1132 N4-(4-Etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950296)

Uma solução de N4-(4-etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-etoxicarbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em EtOH foi tratada com o sal HCl de metilamina. A mistura foi agitada durante 4 horas a 100°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-etoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 87,4%; MS (m/e): 468,29 (MH^+).

7.3.1133 N4-(4-Carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950344)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 97,8%; MS (m/e): 456,32 (MH^+).

7.3.1134 N4-(2,3-Di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950345)

Uma solução de N4-(4-Metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em TfOH foi aquecida durante 2 horas a 100°C. Manipulação aquosa seguida de cromatografia "flash" em sílica gel deu origem a N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 92,2%; MS (m/e): 435,95 (MH^+).

7.3.1135 N4-(4-Metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950346)

Uma solução de N4-(4-carboxietileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina em MeOH seco foi tratada com uma solução 4 M de HCl em dioxano. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-metoxi-carboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 85,2%; MS (m/e): 468,01 (MH^+).

7.3.1136 N4-(4-Hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950347)

A reação de N4-(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e LiOH (10 equivalentes) em MeOH:água (1:1, v/v) durante 1 hora à temperatura ambiente, seguida de

tratamento com HCl aquoso, deu origem a um sólido amarelo-claro. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar origem a N4-(4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 94,7%; MS (m/e): 382,03 (MH^+).

7.3.1137. N4-(2,3-Di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950348)

Uma mistura de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 89,5%; MS (m/e): 451,00 (MH^+).

7.3.1138 N4-(4-Hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950349)

Uma solução de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH seco foi tratada com cianoboro-hidreto de sódio. A mistura foi agitada durante 1 hora a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-Hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,28-7,93 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,71 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,44 (dd, 1H, J =

2,6, 7,2 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,14-4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,82-2,03 (m, 2H); LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 440,15 (MH^+).

7.3.1139 N4-(2,3-Di-hidro-4-0-metiloxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950356)

Uma mistura de N4-(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e metoxiamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguida de manipulação aquosa, deu origem a N4-(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 85,5%; MS (m/e): 465,10 (MH^+).

7.3.1140 N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950368)

Uma mistura de N4-(4-azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina e Pd/C (10%) em MeOH foi hidrogenada a 22°C durante 6 horas (40 psi). A mistura foi filtrada e concentrada até à secura para dar origem a N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}HNMR (DMSO): δ 9,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,73 (s largo, 3H), 8,00-8,10 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,82 (d, 1H, J 7,0 Hz), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,09-2,29 (m, 2H); LCMS: pureza: 97,6%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1141 N4-(3-Metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950371)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,91-8,07 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,48 (s, 3H); LCMS: pureza: 93,8%; MS (m/e): 410,50 (MH^+).

7.3.1142 N4-(3-Fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950372)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 86,0%; MS (m/e): 472,50 (MH^+).

7.3.1143. N4-(3-Metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950373)

Uma mistura de N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina, a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 92,4%; MS (m/e): 425,28 (MH^+).

7.3.1144 N4-(3-Fenilcarboniloximafenil)-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950374)

Uma mistura de N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina, a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 11,63 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,44-8,43 (m, 14H), 4,42 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS: pureza: 92,4%; MS (m/e): 487,31 (MH^+).

7.3.1145 N2,N4-Bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950376)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três

equivalentes de 3-acetofenona em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 93,1%; MS (m/e): 365,19 (MH^+).

7.3.1146 N2,N4-Bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950377)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três equivalentes de 3-benzofenona em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,7%; MS (m/e): 489,29 (MH^+).

7.3.1147 N2,N4-Bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950378)

Uma solução de N2,N4-bis(4-metoxicarboniletileno-oxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina em TfOH foi aquecida durante 2 horas a 100°C. Manipulação aquosa seguida de cromatografia "flash" em sílica gel deu origem a N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^1H NMR (DMSO): δ 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,72-7,99 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 4H); LCMS: pureza: 94,3%; MS (m/e): 484,50 (MH^+).

7.3.1148 N2,N4-Bis(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950379)

Uma mistura de N2,N4-bis(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-metilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 ($M-H^-$).

7.3.1149 N2,N4-Bis(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950380)

Uma mistura de N2,N4-bis(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(3-fenilcarboniloximafenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 486,05 ($M-H^-$).

7.3.1150 N2,N4-Bis(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950381)

Uma mistura de N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-benzipiranon-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e hidroxilamina (20 equivalentes) em piridina a 22°C durante 16 horas, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N2,N4-bis(2,3-di-hidro-4-oxima-benzipiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 98,1%; MS (m/e): 449,03 ($M-H^-$).

7.3.1151 N4-(4-Acetiloxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950382)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-

il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em piridina foi tratada com anidrido acético a 22°C durante 16 horas. Manipulação aquosa deu origem a N4-(4-acetiloxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,43 (s largo, 1H), 9,62 (s largo, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10-7,83 (m, 7H), 6,83 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,01 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 ($M-H^-$).

7.3.1152 N4-(4-Azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950383)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em THF seco foi tratada com 2 equivalentes de DPPA e DBU. A mistura foi agitada durante 3 horas a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-azido-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,09 (s largo, 1H), 9,83 (s largo, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,11-7,61 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,78 (s, 2H), 4,03-4,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); LCMS: pureza: 97,9%; MS (m/e): 463,07 (MH^+).

7.3.1153 N4-(4-Benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950385)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em THF foi tratada com eterato de trifluoreto de boro a 80°C durante 8 horas. Manipulação aquosa deu origem a N4-(4-benzipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s largo, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H) 4,73-4,74 (m, 211), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,5%; MS (m/e): 420,07 ($M-H^-$).

7.3.1154 N4-(3-Hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950386)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 89,2%; MS (m/e): 410,5 (MH^+).

7.3.1155 N4-(3-Amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950388)

Uma mistura de 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina e 3 equivalentes de 3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa,

deu origem a N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,1%; MS (m/e): 427,18 (MH^+).

7.3.1156 N4-(4-Etoxi-3-hidroxissulfonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina (R950389)

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em HOAc foi tratada com nitrato de sódio seguido de adição de HCl aquoso concentrado e dicloreto de cobre. A mistura foi agitada durante 2 horas a 22°C durante 8 horas e foi purificada por manipulação aquosa, seguido de cromatografia em coluna de sílica gel, para dar origem a N4-(4-etoxi-3-hidroxissulfonilfenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina. LCMS: pureza: 82,3%; MS (m/e): 474,09 ($M-H^-$).

7.3.1157 N2,N4-Bis(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R950391)

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluoropiridina e três equivalentes de 3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, N2,N4-bis(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^1H NMR (DMSO): δ 9,96 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,16-8,26 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H, J = 3,0, 7,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); LCMS: pureza: 93,0%; MS (m/e): 565,37 (MH^+).

7.3.1158 N4-(3-Metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950392)

Uma mistura de quantidades equimolares de 2-cloro-N4-(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-amino-piridina e 3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxianilina em MeOH num tubo de pressão a 110°C durante 24 horas ou em EtOH utilizando micro-ondas a 175°C durante 10-20 minutos, seguido de manipulação aquosa, deu origem a N4-(3-metoxicarbonil-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 95,8%; MS (m/e): 510,41 (MH^+).

7.3.1159 N4-(4-Acetilamino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950393).

Uma solução de N4-(4-hidroxi-3,4-di-hidro-2-H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeCN seco foi tratada com ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi agitada durante 3 horas a 22°C, foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel para dar origem a N4-(4-acetilamino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO): δ 10,46 (s largo, 1H), 9,52 (s largo, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12-7,73 (m, 7H), 6,66 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,143 (s, 3H), 1,90-2,11 (m, 2H); LCMS: pureza: 92,1%; MS (m/e): 393,06 (M-H). LCMS: pureza: 96,2%; MS (m/e): 479,13 ($M-H^-$).

7.3.1160 Sal HCl de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzo-piran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950399)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de HCl aquoso 1 N. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi lavado com acetona seca para dar origem ao sal HCl de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metil-amino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 98,2%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1161 Sal do ácido succínico de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950400)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de ácido succínico. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi cristalizado a partir de acetona seca para dar origem ao sal do ácido succínico de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 98,1%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1162 Sal do ácido maleico de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950401)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-

5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de ácido maleico. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi cristalizado a partir de acetona seca para dar origem ao sal do ácido maleico de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 97,9%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1163 Sal do ácido fumárico de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950402)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de ácido fumárico. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi cristalizado a partir de acetona seca para dar origem ao sal do ácido fumárico de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 97,9%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1164 Sal do ácido cítrico de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950403)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de ácido cítrico. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi cristalizado a partir de acetona

seca para dar origem ao sal do ácido cítrico de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 97,9%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.3.1165 Sal de HNO_3 de N4-(4-Amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonil-metileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina (R950404)

Uma solução de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxi-fenil]-2,4-pirimidinodiamina em MeOH foi tratada com 1 equivalente de HNO_3 aquoso 1 N. A solução límpida foi concentrada até à secura e o sólido remanescente foi lavado com acetona seca para dar origem ao sal do ácido nítrico de N4-(4-amino-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidino-diamina na forma de um sólido branco. LCMS: pureza: 98,2%; MS (m/e): 438,98 (MH^+).

7.4 Síntese de Pró-Fármacos

Pró-fármacos exemplificativos de acordo com a fórmula estrutural (II) foram sintetizados como descrito em baixo.

7.5 Os Compostos 2,4-Pirimidinodiamina da Invenção Inibem a Desgranulação Mediada por Recetores FcεRI.

A capacidade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção para inibir a desgranulação induzida por IgE foi demonstrada numa variedade de ensaios celulares com mastócitos humanos cultivados (CHMC) e/ou células derivadas da medula óssea de ratinho (BMMC). A inibição da desgranulação foi medida a baixa

e alta densidade de células por quantificação da libertação dos fatores específicos de grânulos triptase, histamina e hexosaminidase. A inibição da libertação e/ou síntese de mediadores de lípidos foi avaliada medindo a libertação do leucotrieno LTC4, e a inibição da libertação e/ou síntese de citoquinas foi monitorizada pela quantificação de TNF-α, IL-6 e IL-13. A triptase e hexosaminidase foram quantificadas utilizando substratos fluorogénicos, como descrito nos seus exemplos respetivos. A histamina, TNFa, IL-6, IL-13 e LTC4 foram quantificados utilizando os seguintes estojos comerciais de ELISA: histamina (Immunotech #2015, Beckman Coulter), TNFα (Biosource #KHC3011), IL-6 (Biosource #KMC0061), IL-13 (Biosource #KHC0132) e LTC4 (Cayman Chemical #520211). Os protocolos para os vários ensaios são apresentados em baixo.

7.5.1 Cultura de Mastócitos e Basófilos Humanos

Mastócitos e basófilos humanos foram cultivados a partir de células progenitoras negativas para CD34 como descrito em baixo (ver também os métodos descritos no requerimento copendente U.S. N° Série 10/053,355, registado em 8 de Novembro de 2001).

7.5.1.1 Preparação de Meio Completo STEMPRO-34

Para preparar meio completo STEMPRO-34 ("CM"), 250 mL de meio sem soro STEMPRO-34™ ("SFM"; GibcoBRL, N° Catálogo 10640) foram adicionados a um balão de filtração. Adicionaram-se 13 mL de Suplemento de Nutrientes STEMPRO-34 ("NS"; GibcoBRL, N° Catálogo 10641) (preparado como descrito em mais pormenor, em baixo). O recipiente de NS foi enxaguado com aproximadamente 10 mL de SFM e o enxaguamento foi adicionado ao balão de filtração. Após a adição de 5 mL de L-glutamina (200 mM; Mediatech, N° Catálogo MT 25-005-CI e 5 mL de 100X

penicilina/estreptomicina ("pen-strep"; HyClone, N° Catálogo SV30010), o volume foi ajustado para 500 mL com SFM e a solução foi filtrada.

O aspeto mais variável da preparação de CM é o método pelo qual o NS é descongelado e misturado antes da adição ao SFM. O NS deve ser descongelado num banho de água a 37°C e oscilado, não submetido a vórtice nem agitado, até estar completamente em solução. Durante a oscilação notar se há quaisquer lípidos que ainda não estejam em solução. Se estiverem presentes lípidos e a aparência do NS não for uniforme, colocar novamente o sistema no banho de água e repetir o processo de oscilação até ter uma aparência uniforme. Por vezes este componente fica em solução imediatamente, por vezes após alguns ciclos de oscilações, e por vezes não fica de todo. Se, após um par de horas, o NS ainda não estiver em solução, deve ser deitado fora e descongelar uma unidade fresca. NS com aparência não uniforme após descongelação não deve ser usado.

7.5.1.2 Expansão de Células CD34+

Uma população de partida de células positivas para CD34 (CD34+) com um número relativamente pequeno (1-5 x 10^6 células) foi expandida para um número relativamente grande de células progenitoras negativas para CD34 (cerca de 2-4 x 10^9 células) utilizando o meio de cultura e métodos descritos em baixo. As células CD34+ (de um único dador) foram obtidas da Allcells (Berkeley, CA). Uma vez que há um grau de variação na qualidade e número de células CD34+ tipicamente fornecidas pela Allcells, as células recebidas de novo foram transferidas para um tubo cónico de 15 mL e ajustadas para 10 mL em CM antes da utilização.

No dia 0 efetuou-se uma contagem de células nas células

viáveis (fase clara) e as células foram submetidas a rotação a 1200 rpm para formar um grânulo. As células foram ressuspensas para uma densidade de 275 000 células/mL com CM contendo 200 ng/mL de Fator de Células Estaminais humanas recombinantes ("SCF"; Peprotech, N° Catálogo 300-07) e 20 ng/mL de ligando flt-3 humano (Peprotech, N° Catálogo 300-19) ("meio CM/SCF/flt-3"). Cerca do dia 4 ou 5 verificou-se a densidade da cultura realizando uma contagem de células, e a cultura foi diluída para uma densidade de 275 000 células/mL com meio CM/SCF/flt-3 fresco. Cerca do dia 7, a cultura foi transferida para um tubo esterilizado e efetuou-se uma contagem de células. As células foram submetidas a rotação a 1200 rpm e foram ressuspensas para uma densidade de 275 000 células/mL com meio CM/SCF/flt-3 fresco.

Este ciclo foi repetido, começando no dia 0, um total de 3-5 vezes ao longo do período de expansão.

Quando a cultura é grande e se encontra em múltiplos balões e se destina a ser ressuspensa, o conteúdo de todos os balões é combinado num único recipiente antes de ser realizada uma contagem de células. Este procedimento assegura que se obtém uma contagem de células rigorosa e proporciona um grau de uniformidade do tratamento de toda a população. Cada balão é verificado separadamente ao microscópio quanto a contaminação antes de ser combinado, para evitar a contaminação de toda a população.

Entre os dias 17-24, a cultura pode começar a entrar em declínio (isto é, aproximadamente 5-10% do número total de células morrem) e não consegue expandir-se tão rapidamente quanto antes. As células são então monitorizadas numa base diária durante este tempo, pois pode ocorrer falha completa da cultura num período tão curto quanto 24 horas. Depois de ter

começado o declínio, as células são contadas, submetidas a rotação a 850 rpm durante 15 minutos e ressuspensas a uma densidade de 350 000 células/mL em meio CM/SCF/flt-3, para induzir mais uma ou duas divisões da cultura. As células são monitorizadas diariamente para evitar falha da cultura.

Quando é evidente uma morte celular maior do que 15% na cultura de células progenitoras e alguns detritos estão presentes na cultura, as células progenitoras negativas para CD34 estão prontas a sofrer diferenciação.

7.5.1.3 Diferenciação de Células Progenitoras Negativas para CD34 em Mastócitos da Mucosa

Realiza-se uma segunda fase para converter as células progenitoras negativas para CD34 expandidas em mastócitos diferenciados da mucosa. Estes mastócitos humanos cultivados ("CHMC") da mucosa são derivados de células CD34+ isoladas de sangue do cordão umbilical e são tratadas para formar uma população proliferada de células progenitoras negativas para CD34, como descrito acima. Para produzir as células progenitoras negativas para CD34, o ciclo de ressuspensão para a cultura foi igual ao descrito acima, com a exceção de a cultura ter sido semeada a uma densidade de 425 000 células/mL e de 15% de meio adicional ter sido adicionado cerca do dia quatro ou cinco sem realizar uma contagem de células. A composição do meio em citoquinas também foi modificada de modo a conter SCF (200 ng/mL) e IL-6 humana recombinante (200 ng/mL; Peprotech, N° Catálogo 200-06 reconstituída para 100 µg/mL in ácido acético 10 mM esterilizado) ("meio CM/SCF/IL-6").

As Fases I e II em conjunto abrangem aproximadamente 5 semanas. Algumas mortes e detritos na cultura são evidentes

durante as semanas 1-3, e há um período durante as semanas 2-5 durante o qual uma pequena percentagem da cultura já não está em suspensão, mas sim ligada à superfície do recipiente de cultura.

Tal como durante a Fase I, quando a cultura for ressuspensa no dia sete de cada ciclo, o conteúdo de todos os balões é combinado num único recipiente antes de ser efetuada uma contagem de células, para assegurar uniformidade de toda a população. Cada balão é verificado separadamente ao microscópio quanto a contaminação antes de ser combinado, para evitar a contaminação de toda a população.

Quando os balões são combinados, aproximadamente 75% do volume é transferido para o recipiente comum, restando cerca de 10 mL ou afins no balão. O balão contendo o volume restante foi sujeito a batidas rápidas e laterais para desalojar as células presas. Repetiram-se os batimentos numa direção perpendicular ao primeiro batimento, para desalojar completamente as células.

O balão foi inclinado num ângulo de 45 graus durante alguns minutos antes de o volume restante ter sido transferido para o recipiente de contagem. As células foram submetidas a rotação a 950 rpm durante 15 minutos antes da sementeira a 35-50 mL por balão (a uma densidade de 425 000 células/mL).

7.5.1.4 Diferenciação de Células Progenitoras Negativas para CD34 em Mastócitos do Tipo Tecido Conjuntivo

Uma população proliferada de células progenitoras negativas para CD34 é preparada como acima e tratada para formar um fenótipo positivo para triptase/quimase (tecido conjuntivo). Os métodos são realizados como descrito acima para mastócitos

da mucosa, mas substituindo IL-6 por IL-4 no meio de cultura. As células obtidas são típicas de mastócitos do tecido conjuntivo.

7.5.1.5 Diferenciação de Células Progenitoras Negativas para CD34 em Basófilos

Uma população proliferada de células progenitoras negativas para CD34 é preparada como descrito na Secção 6.4.1.2, acima, e é utilizada para formar uma população proliferada de basófilos. As células negativas para CD34 são tratadas como descrito para mastócitos da mucosa, mas substituindo IL-6 por IL-3 (a 20-50 ng/mL) no meio de cultura.

7.5.2 Ativação de IgE em CHMC de Baixa Densidade Celular: Ensaios de Triptase e LTC4

A placas de fundo em U de 96 cavidades duplicadas (Costar 3799) adicionar 65 µL de diluições de composto ou amostras de controlo que foram preparadas em MT [137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1,8 mM $CaCl_2$, 1,0 mM $MgCl_2$, 5,6 mM Glucose, 20 mM Hepes (pH 7,4), 0,1% Albumina de Soro Bovino, (Sigma A4503)] contendo 2% MeOH e 1% DMSO. Transformar células CHMC em grânulo (980 rpm, 10 minutos) e ressuspender em MT pré-aquecido. Adicionar 65 µL de células a cada placa de 96 cavidades. Dependendo da atividade de desgranulação para cada dador de CHMC particular, carregar 1000-1500 células/cavidade. Misturar quatro vezes, seguido de 1 hora de incubação a 37°C. Durante a incubação de 1 hora preparar solução 6X anti-IgE [IgE anti-humana de coelho (1 mg/mL, Bethyl Laboratories A80-109A) diluída 1:167 em tampão MT]. Estimular células por adição de 25 µL de solução 6X anti-IgE às placas apropriadas. Adicionar 25 µL de MT a cavidades de controlo não estimuladas. Misturar duas vezes após a adição de anti-IgE. Incubar a 37°C durante 30 minutos.

Durante a incubação de 30 minutos, diluir a solução-mãe de substrato 20 mM triptase [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC 2TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] 1:2000 em tampão de ensaio de triptase [0,1 M Hepes (pH 7,5), 10 % p/v Glicerol, 10 µM Heparina (Sigma H-4898) 0,01% NaN_3]. Rodar as placas a 1000 rpm durante 10 minutos para transformar as células em grânulos. Transferir 25 µL de sobrenadante para uma placa de fundo preto de 96 cavidades e adicionar a cada cavidade 100 µL de solução de substrato de triptase diluída de fresco. Incubar as placas à temperatura ambiente durante 30 minutos. Ler a densidade ótica das placas a 355 nm/460 mn num leitor espetrofotométrico de placas.

O leucotrieno C4 (LTC4) também é quantificado utilizando um estojo ELISA em amostras de sobrenadante apropriadamente diluídas (determinado empiricamente para cada população de células dadoras de modo que a medição das amostras caia na curva padrão) seguindo as instruções do fornecedor.

7.5.3 Ativação de IgE em CHMC de Alta Densidade Celular: Ensaios de Desgranulação (Triptase, Histamina), Leucotrieno (LTC4), e Citoquinas (TNFalfa, IL-13)

Mastócitos humanos cultivados (CHMC) são sensibilizados durante 5 dias com IL-4 (20 ng/mL), SCF (200 ng/mL), IL-6 (200 ng/mL), e IgE Humana (CP 1035K da Cortx Biochem, 100-500 ng/mL dependendo da geração) em meio CM. Após a sensibilização, as células são contadas, transformadas em grânulos (1000 rpm, 5-10 minutos), e ressuspensas a 1-2 $x10^6$ células/mL em tampão MT. Adicionar 100 µL de suspensão celular a cada cavidade e 100 µL de diluições de composto. A concentração final do veículo é 0,5% DMSO. Incubar a 37°C (5% CO_2) durante 1 hora. Após 1 hora de tratamento com composto, estimular as células com 6X anti-IgE. Misturar cavidades com as células e permitir a incubação

de placas a 37°C (5% CO_2) durante uma hora. Após 1 hora de incubação, transformar células em grânulos (10 minutos, 1000 RPM) e recolher 200 µL por cavidade do sobrenadante, tendo o cuidado de não perturbar o grânulo. Colocar a placa de sobrenadantes em gelo. Durante o passo de 7 horas (ver a seguir) realizar o ensaio de triptase no sobrenadante que foi diluído 1:500. Ressuspender o grânulo celular em 240 µL de meio CM contendo 0,5% DMSO e concentração correspondente de composto. Incubar células CHMC durante 7 horas a 37°C (5% CO_2). Após a incubação, transformar células em grânulos (1000 RPM, 10 minutos) e recolher 225 µL por cavidade e colocar a -80°C até estarem prontas para realizar ELISAS. ELISAS são realizadas em amostras apropriadamente diluídas (determinado empiricamente para cada população de células dadoras de modo que a medição das amostras caia na curva padrão) seguindo as instruções do fornecedor.

7.5.4 Ativação de IgE em BMMC de Alta Densidade Celular: Ensaios de Desgranulação (Hexosaminidase, Histamina), Leucotrieno (LTC4), e Citoquinas (TNFalfa, IL-6)

7.5.4.1 Preparação de Meio Condicionado com WEHI

Obteve-se meio condicionado com WEHI por crescimento de células mielomonocíticas murinas WEHI-3B (American Type Culture Collection, Rockville, MD) em Meio de Eagle Modificado de Iscove (Mediatech, Hernandon, VA) suplementado com 10% soro fetal de bovino inativado pelo calor (FBS; JRH Biosciences, Kansas City, MO), 50 µM 2-mercaptoetanol (Sigma, St. Louis, MO) e 100 IU/mL de penicilina-estreptomicina (Mediatech) numa incubadora humidificada a 37°C, 5% CO_2/95% ar. Uma suspensão inicial de células foi semeada a 200 000 células/mL e depois foi separada 1:4 a cada 3-4 dias durante um período de duas semanas. Sobrenadantes sem células foram recolhidos,

transferidos para alíquotas e armazenados a -80°C até serem necessários.

7.5.4.2 Preparação de Meio de BMMC

Meio de BMMC consiste em 20% meio condicionado com WEHI, 10% FBS inativado pelo calor (JHR Biosciences), 25 mM HEPES, pH 7,4 (Sigma), 2 mM L-glutamina (Mediatech), 0,1 mM aminoácidos não essenciais (Mediatech), 1 mM piruvato de sódio (Mediatech), 50 µM 2-mercaptoetanol (Sigma) e 100 IU/mL de penicilina-estreptomicina (Mediatech) em meio RPMI 1640 (Mediatech). Para preparar o Meio de BMMC, todos os componentes são adicionados a uma unidade de filtração esterilizada de 1 L e são filtrados num filtro de 0,2 µm antes da utilização.

7.5.4.3 Protocolo

Mastócitos derivados da medula óssea (BMMC) são sensibilizados durante a noite com SCF murino (20 ng/mL) e anti-DNP monoclonal (10 ng/mL, Clone SPE-7, Sigma # D-8406) em meio de BMMC a uma densidade celular de 666 $x10^3$ células/mL. Após a sensibilização, as células são contadas, transformadas em grânulos (1000 rpm, 5-10 minutos), e ressuspensas a 1-3 $x10^6$ células/mL em tampão MT. Adicionar 100 µL de suspensão celular a cada cavidade e 100 µL de diluições do composto. A concentração final do veículo é 0,5% DMSO. Incubar a 37°C (5% CO_2) durante 1 hora. Após 1 hora de tratamento com composto, estimular células com estímulo 6X (60 ng/mL DNP-BSA). Misturar cavidades com as células e permitir a incubação das placas a 37°C (5% CO_2) durante uma hora. Após 1 hora de incubação, transformar as células em grânulos (10 minutos, 1000 RPM) e recolher 200 µL por cavidade do sobrenadante, tendo o cuidado de não perturbar o grânulo, e transferir para um tubo ou placa

de 96 cavidades limpos. Colocar a placa de sobrenadante sobre gelo. Durante o passo de 4-5 horas (ver a seguir) realizar o ensaio de hexosaminidase. Ressuspender o grânulo celular em 240 µL de meio condicionado com WEI contendo 0,5% DMSO e concentração correspondente de composto. Incubar células BMMC durante 4-5 horas a 37°C (5% CO_2). Após a incubação, transformar as células em grânulos (1000 RPM, 10 minutos) e recolher 225 µL por cavidade e colocar a -80°C até estarem prontas para realizar ELISAS. ELISAS são realizados em amostras apropriadamente diluídas (determinado empiricamente para cada população de células dadoras de modo que a medição das amostras caia na curva padrão) seguindo as instruções do fornecedor.

Ensaio de hexosaminidase: Numa placa de ensaio de 96 cavidades preta, adicionar a cada cavidade 50 µL de substrato de hexosaminidase (4-metilumbeliferil-N-acetil-β-D-glucosaminida; 2 mM). Adicionar 50 µL de sobrenadante de células BMMC (ver acima) ao substrato de hexosaminidase, colocar a 37°C durante 30 minutos e ler a placa aos 5, 10, 15, e 30 minutos num espetrofotómetro.

7.5.5 Ativação de IgG ou Ácaros do Pó em Basófilos: Ensaio de Libertação de Histamina

O ensaio de ativação de basófilos foi realizado utilizando sangue periférico humano completo de dadores alérgicos a ácaros do pó, com a maior parte dos glóbulos vermelhos removida por sedimentação com dextrano. Sangue periférico humano foi misturado 1:1 com 3% dextrano T500 e deixaram-se assentar glóbulos vermelhos durante 20-25 minutos. A fração superior foi diluída com 3 volumes de D-PBS e as células foram submetidas a rotação durante 10 minutos a 1500 rpm, TA. O sobrenadante foi aspirado e as células foram lavadas num

volume igual de tampão MT. Por fim, as células foram ressuspensas em tampão MT contendo 0,5% DMSO no volume de sangue original. Misturaram-se 80 µL de células com 20 µL de composto na presença de 0,5% DMSO, em triplicado, numa placa de cultura de tecidos de 96 cavidades com fundo em V. Testou-se um intervalo de doses de 8 concentrações do composto, originando uma curva de resposta à dose de 10 pontos incluindo a resposta máxima (estimulada) e mínima (não estimulada). As células foram incubadas com composto durante 1 hora a 37°C, 5% CO_2, após o que se adicionaram 20 µL de estímulo 6x [1 µg/mL anti-IgE (Bethyl Laboratories) 667 au/mL de ácaros da poeira doméstica (Antigen Laboratories)]. As células foram estimuladas durante 30 minutos a 37°C, 5% CO_2. A placa foi submetida a rotação durante 10 minutos a 1500 rpm à temperatura ambiente e recolheram-se 80 µL de sobrenadante para análise do teor de histamina utilizando o estojo ELISA de histamina fornecido pela Immunotech. O ensaio ELISA foi realizado de acordo com as instruções do fornecedor.

7.5.6 Resultados

Os resultados dos ensaios de CHMC de baixa densidade (Secção 6.4.3), ensaios de BMMC de alta densidade (Secção 6.4.5) e ensaios de basófilos (Secção 6.4.6) estão apresentados na TABELA 1. Os resultados dos ensaios de CHMC de alta densidade (Secção 6.4.4) estão apresentados na TABELA 2. Nas TABELAS 1 e 2, todos os valores relatados são IC_{50}s (em µM). Um valor de "9999" indica um IC_{50} > 10 µM, sem atividade mensurável a uma concentração de 10 µM. A maior parte dos compostos testados tinha IC_{50}s inferiores a 10 µM, com muitos exibindo IC_{50}s na gama submicromolar.

7.6 Os compostos 2,4-Pirimidinodiamina Inibem a Desgranulação Mediada por Recetores FcγRI

A capacidade dos compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção para inibir a desgranulação mediada por FcγRI foi demonstrada com os Compostos R921218, R921302, R921303, R940347, R920410, R927050, R940350, R935372, R920323, R926971 e R940352 em ensaios semelhantes aos descritos na Secção 6.4, com a exceção de as células não terem sido iniciadas com IgE e terem sido ativadas com fragmento Fab de IgG anti-humana de coelho (Bethyl Laboratories, N° Catálogo A80-105).

Todos os compostos testados exibiram IC_{50}s na gama submicromolar.

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R008951														
R008952														
R008953														
R008956														
R008958														
R067934														
R067963														
R070791														
R092788														
R909237	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R909238	0,174	9999							<0,22		<0,22	0,521	0,432	<0,22
R909241	0,181	9999							<0,22		<0,22	1,021	0,253	<0,22
R909242	0,567	9999												
R909243	0,263	>10												
R909245	0,255	6,242												
R909246	0,169	9999												
R909247	2,393	9999												
R909249	9999	9999												
R909250	8,025	9999												
R909251	0,138	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R909252	0,248	9999												
R909254	0,136	9999												
R920665	1,1	9999												
R920668	3,2	9999												
R920669	0,42	9999												
R920670	2,18	9999												
R920671	9999	9999												
R920672	9999	9999												
R921218	0,499	9999	0,55	0,6	9999	0,24	9999	0,302	0,133	9999	0,203	0,788	0,274	0,100
R921219	0,059	9999				0,025	9999	0,020	0,089		0,058	0,040	0,039	0,009

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R925734				9,2	>10				9999	9999				
R925755	0,898	9999												
R925757	2,8	9999												
R825758	1,175	9999												
R925760	4,85	9999												
R925773	0,673	9999												
R925774	0,435	9999												
R925776	2,1	9999												
R925796	2	9999												
R925883	0,274	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926018						9999	10		8,5	9999				
R926037						9999	9999		9999	9999				
R926038						9999	9999		9999	9999				
R926039						9999	9999		9999	9999				
R926054				0,2					5,9	7,3				
R926065				3,5					9999	9999				
R928108			0,76	0,787	8,4	0,95	9999		0,9	9999				
R926109	0,538	5,5	0,73	0,55	>10	0,15	9999		0,6	3,2				
R926110	1,071	9999	1,42	1,2	>10	0,3	9999		1	4,5				

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926113	0,413		0,49	0,413	9999	0,27	9999		0,65	9999				
R926146			1,59	0,761	6,7				1,35	5				
R926147				1,899	>10				2	7,1				
R926209						>10	9999		10	9,1				
R926210	0,926	9999	0,8	700	9999	0,37	>10		0,6	>10				
R926212	0,654	9999	0,45			0,5	>10		0,5	5				
R926213	1,639	5,5				1,75	>10							
R926218				>10					9999	9999				
R926221				8,5					9,9	9999				
R926223				>10					9999	9999				

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926228				>10					9999					
R928252		2,8												
R926255	1,4	4,5												
R926320	9999	9999												
R928321	9999	9999												
R926325	9999	9999												
R926339	0,66	9999												
R926340	3,23	9999												
R926341	0,875	9999												
R926388	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926387	0,65	9999	0,7											
R926394	9999	9999												
R926399	9999	9999												
R926400	9999	9999												
R928401	9999	9999												
R926402	9999	9999												
R926403	9999	9999												
R926412	0,62	9999												
R926461	0,725	9999												
R926469	9999													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926474	2,5	9999												
R926476	0,6	7,7												
R926477	0,27	9999												
R9264476	9999													
R926479	9999													
R926481	1,445	9999												
R926482	1,037	>10												
R926483	9999													
R926484	1,523	9999												
R926485	4,012	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926486	0,647	7,403												
R928487	0,554	8,867	1,25											
R926488	0,331	>10	0,752											
R926489	1,414	>10												
R926490	1,571	9999												
R926491	1,158	>10												
R928492	0,645	9999												
R926493	0,25	9,181	0,078											
R926494	0,313	9999	0,078											
R926495	0,121	>10	0,078			0,04	9999	0,038	0,056		0,089	0,24	0,077	0,028

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926496	0,571	>10												
R926497	0,138	9999				0,27	9999	0,205						
R926498	0,209	>10							<0,22		0,515	0,995	0,614	<0,22
R926499	0,29	>10												
R926500	0,418	>10												
R926501	0,298	>10				0,609	9999	0,645						
R926502	0,483	>10				0,405	9999	0,491						
R926503	0,452	>10												
R926504	0,569	>10												
R926505	0,145	9999							<0,22		<0,22	<0,22	<0,22	<0,22

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926506	0,343	9999												
R926508	0,127	9999				0,065	9999	0,054	0,086		0,107	0,162	0,054	0,026
R926509	1,16	9999												
R926510	0,44	>10												
R926511	0,788	>10												
R926582	1,3	9999												
R926593	0,68	8,3	0,495											
R926594	9999	9999												
R926604	2,85	9999												
R926614	0,228	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926615	0,445	9999												
R926616	0,625	3,25												
R926617	9,45	9999												
R926620	8,35	9999												
R926623	9999	9999												
R926675	0,63	9999												
R926676	0,76	9999												
R926680	1,71	9999												
R926681	0,775	9999												
R926682	8,41	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926683	10	9999												
R926688	2,25	>10												
R926890	0,148	>10												
R926696	0,309	>10												
R926698	9999													
R926700	0,157	>10												
R926703	0,525	9999												
R926704	0,564	9999												
R926705	0,263	9999	0,533											
R926706	0,07	2,406	0,078											

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926707	0,214	9999							<0,056		<0,056	0,39	0,088	<0,056
R926710	1,763	9999												
R926711	1,245	9999												
R926713	0,446	8,741												
R926714	0,428	>10												
R926715	0,588	>10												
R926718	1,826	9999												
R926719	0,1335	4,024												
R926720	1,555	9999												
R926725	0,431	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926726	9999	9999												
R926727	0,387	9999												
R926728	0,482	>10												
R926730	0,251	9999												
R926731	9999	9999												
R926732	0,444	9999												
R926733	1,496	9999												
R926734	4,493	9999												
R926736	0,288	9999												
R926737	0,059	9999							0,075		0,073	0,046	0,068	0,017

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926738	0,342	9999												
R926739	0,508	9999												
R926740	4,422	9999												
R926741	2,908	9999							0,961		1,025	9999	0,772	0,537
R926742	0,127					0,043	9999	0,055	0,041		0,055	0,105	0,053	0,022
R926743	9999													
R926744	9999													
R926745	0,083	9999												
R926746	0,989	9999												
R926747	0,213	>10												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926748	0,345	>10												
R926749	0,472	9999												
R926750	0,361	>10												
R926751	0,598	9999												
R926764	0,252	5,64												
R926765	0,324	4,39												
R926766	0,756	9999												
R926767	0,387	>10												
R926768	0,443	>10												
R926769	1,067	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926770	0,583	9999												
R926771	2,049	9999												
R926772	0,337	7,501												
R926773	0,548	7,849												
R926774	1,934	7,935												
R926775	3,47	>10												
R926776	0,81	9999												
R926779	9999	9999												
R926780	0,152	>10							<0,22		<0,22	0,461	<0,22	<0,22
R928781	0,573	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926782	0,173	>10							<0,22		<0,22	1,461	0,276	<0,22
R926783	0,304	>10												
R926784	0,252	9999												
R926785	0,222	>10							0,989		0,561	1,411	1,312	0,513
R926786	0,504	9999												
R926789	2,315	9999												
R926791	0,233	>10							0,064		<0,056	0,896	0,205	<0,056
R926792	3,197	9999												
R926793	3,073	9999												
R926795	2,041	>10												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926796	0,914	9999												
R926797	2,235	9999												
R926798	2,347	5,87												
R926799	9999	9999												
R926800	4,581	9999												
R926801	10	9999												
R926802	1,251	>10												
R926803	1,541	>10												
R926804	1,578	7,109												
R926805	0,764	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926806	0,374	9999												
R926807	0,291	9999												
R926808	0,368	9999												
R926809	0,78	3,052												
R926810	1,221	9999												
R926811	3,662	9999												
R926812	0,185	>10												
R926813	0,152	9999												
R926814	1,101	9999												
R926815	1,181	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926816	0,084	9999												
R935075	0,93	9999												
R935076	4,15	9999												
R935077	9999	9999												
R935114	1,725	9999												
R935117	9999													
R935138	0,096	0,552							<0,22		<0,22	0,373	0,409	<0,22
R935140	0,275	0,959												
R935145	0,548	>10												
R935146	3,802	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935147	1,404	9999												
R935148	2,218	9,423												
R935149	0,708	>10												
R935154	0,127	>10							0,104		0,085	0,547	0,131	0,041
R935156	0,149	>10							<0,22		<0,22	0,433	0,22	<0,22
R935161	0,277	9999												
R935162	0,269	>10												
R935163	9999	9999												
R935164	0,204	9999												
R935166	0,568	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935169	0,999	8,007												
R935170	0,673	9999												
R935171	0,536	9999												
R935172	1,385	6,808												
R935173	0,454	>10												
R935176	1,169	9999												
R935178	0,515	9999												
R935181	1,76	9999												
R935185	0,351	6,642												
R935186	0,211	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935187	9,059	>10												
R935188	0,239	9999												
R935189	0,619	9999												
R935190	0,156	9999												
R935191	0,151	9999							0,068		0,043	0,213	0,071	0,027
R935192	0,337	9999												
R935193	0,136	9999							0,08		0,048	0,312	0,092	0,037
R935194	0,11	9999							0,125		0,054	0,493	0,118	0,034
R935196	0,117	9999												
R935197	0,174	>10												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935198	0,126	>10												
R935199	0,45	>10												
R935202	0,161	9,765												
R935204	0,554	9999												
R935205	2,959	9999												
R935206	4,711	9999												
R935207	9999	9999												
R935208	1,274	9999												
R935211	1,238	9999												
R935212	1,427	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935213	0,619	10												
R935214	0,453	5,499												
R935219	5,409	9999												
R935220	3,769	9999												
R940215	0,645	9999												
R940216	0,2675	7,3												
R940217	9999	9999												
R940233	0,132	>10												
R940235	0,8	>10												
R940250														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940251														
R940253	1,006	>10												
R940254	0,988	9999												
R940255	1,033	9999												
R940256	1,104	9999												
R940257	0,667	9999												
R940258	0,473	5,72												
R940260	1,126	9999												
R940265	0,239	>10							0,981		0,306	1,211	1,131	0,488
R940266	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940267	3,151	9999												
R940269	1,654	9999												
R940270	2,144	8,739												
R940271	0,401	6,821												
R940275	0,882	9999												
R940276	0,211	9999							0,136		0,073	0,332	0,251	<0,058
R940277	0,141	9999							0,279		0,315	0,625	0,262	0,181
R940280	6,999	9999												
R940281	0,525	5,529												
R940282	0,401	3,015												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940283	0,553	4,982												
R940284	0,465	3,744												
R940285	3,499	9999												
R940286	0,337	7,082												
R940287	0,288	7,684												
R940288	0,208	9999												
R940289	0,272	9999												
R940290	0,116	9999							0,255		0,545	0,59	0,246	0,1
R940291	0,396	9999												
R940292	0,683	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940293	9999	9999												
R940294	1,368	9999												
R940295	0,126	6,612												
R940296	0,41	>10												
R940297	3,465	10												
R945035	9999	9999												
R945036	9999	9999												
R945038	9999	9999												
R945041	9999	9999												
R945042	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R945043	9999	9999												
R945045	9999	9999												
R945051	0,95	>10												
R945056	10	9999												
R945061	10	9999												
R945063	1,55	>10												
R945065	1,425	>10												
R945066	5,2	nd												
R945067	9999	nd												
R945068	9999	nd												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R945071	0,205	>10												
R945109	1,025	>10												
R945118	0,688	9999												
R945124	0,69	7,852												
R945125	0,898	>10												
R945126	9999	9999												
R945127	0,704	8,955												
R945128	0,685	8,8												
R945129	1,003	>10												
R945130	1,874	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R945131	0,77	9999												
R945132	0,571	8,77												
R945134	9999	9999												
R945135	0,986	8,245												
R945137	1,649	>10												
R945139	1,016	>10												
R945140	0,573	>10												
R945142	1,049	>10												
R945148	0,307	9999												
R945149	0,391	>10												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R945150	0,467	>10							>2		>2	9999	0,709	0,634
R945153	0,688	6,561												
R945155	1,878	>10												
R945156	0,787	9999												
R945157	1,477	9999												
R945171	1,327	9999												
R945172	1,179	9999												
R945173	1,419	9999												
R945175	1,648	9999												
R950082	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950090	9999	9999												
R921302	0,37	9999				0,19	9999	0,282						
R950092	9999	9999												
R950093	0,64	5,55												
R950100	0,71	>10												
R950107	0,46	>10												
R950108	2,075	>10												
R950125	1,375	6,3												
R950129	0,665	>10												
R950134	1,875	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950135	0,85	>10												
R950137	2,23	9999												
R950138	9,5													
R950139	1,375	9999												
R950140	2,825	9999												
R950141	0,31	>10												
R950144	10													
R950145	9999													
R950146	9999													
R950147	9999													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950148	2,275	9999												
R950149	10	9999												
R950150	9999	9999												
R950151	9999													
R950157	9999													
R950158	9,98													
R950159	0,61	9999												
R950160	1	9999												
R950162	0,434	>10												
R950163	0,874	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950164	1,893	9999												
R950166	1,889	9999												
R950167	9999	9999												
R950168	6,496	8,653												
R950169	1,273	9,518												
R950170	9999	9999												
R950171	0,585	>10												
R950172	0,983	9999												
R950173	2,368	>10												
R950174	4,618	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950175	1,688	9999												
R950176	1,342	9999												
R950177	2,361	8,434												
R950178	0,688	>10												
R950179	0,955	>10												
R950180	0,278	9999												
R950181	0,254	9999												
R950182	0,627	9999												
R950184	2,222	9999												
R950185	1,03	8,81												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950186	0,558	>10												
R950187	0,724	>10												
R950188	2,327	9999												
R950190	1,573	9999												
R950191	0,178	9999							<0,22		>2	0,401	<0,22	<0,22
R950192	0,244	9999												
R950193	0,61	9999												
R950194	2,04	9999												
R950195	0,473	9999												
R950196	2,2	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950197	0,531	9999												
R950198	0,406	>10												
R950199	0,408	9999												
R950200	0,245	9999												
R950201	0,261	9999												
R950202	3,218	9999												
R950207	0,164	9999							<0,22		<0,22	0,288	<0,22	<0,22
R950208	0,287	9999												
R950209	0,748	9999												
R950212	0,253	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950215	0,409	9999												
R950216	0,327	9999												
R950217	0,34	9999												
R950218	0,292	9999												
R950219	0,439	9999												
R950220	0,489	9999												
R950221	0,838	9999												
R950222	0,865	9999												
R950223	0,763	9999												
R950224	0,687	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950225	5,283	9999												
R950226	1,374	9999												
R950227	1,029	9999												
R950229	0,98	9999												
R950230	7,91	9999												
R950231	1,968	9999												
R950232	10	9999												
R950233	0,98	9999												
R950234	10	9999												
R950235	4,095	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950236	0,955	9999												
R950237	9999	9999												
R950238	10	9999												
R950239	2,063	9999												
R950240	1,768	9999												
R950241	3,275	9999												
R950251	9999	9999												
R950253	0,697	9999												
R950254	0,496	9999												
R950255	10	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R908698	1,67	9999												
R908699	0,217	9999												
R908700	1,273	9999												
R908701	0,099	7,643												
R908702	0,104	7,395												
R908703	0,63	9999												
R908704	0,511	9999												
R908705	0,801	9999												
R908706	0,445	9999												
R908707	1,834	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R908709	2,414													
R908710	1,838	99												
R908711	1,761													
R908712	0,075	99												
R908734	1,379													
R909255	0,244	9999												
R909259	0,43	9999												
R909260	1,041	9999												
R909261	0,93	9999												
R909263	0,289	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R909264														
R909265	99													
R909266	99													
R909267	0,589	9999												
R909268	0,071	9999												
R909290	0,226													
R909292	1,172													
R909308	0,671	9999												
R909309	0,083	9999												
R920394														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R920395	0,092	9999												
R920396														
R920397														
R920398														
R920399														
R920404														
R920405														
R920406														
R920407														
R920408														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R920410	0,125	9999												
R920411	0,564	9999												
R925745	1,766	9999												
R926238	9999													
R926752	0,338	9999												
R926753	0,108	9999												
R926754	0,388	9999												
R926755	1,693	9999												
R926756	1,365	9999												
R926757	0,158	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926759	0,688	9999												
R926760	2,893	9999												
R926761	0,245	9999												
R926762	0,386	9999												
R926763	0,195	9999												
R926794	1,382	9999												
R926826	0,613	9999												
R926827	1,098	9999												
R926828	0,306	9999												
R926829	0,688	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926830	0,569	10												
R926831	0,133	10												
R926832	0,365	9999												
R926833	1,129	9999												
R926834	0,145	9999												
R926835	0,296	9999												
R926836	10	9999												
R926837	2,994	9999												
R926838	0,583	9999												
R926839	0,161	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926840	1,1	9999												
R926841	0,551	9999												
R926842	7,733	9999												
R926843	7,371	9999												
R926844	1,1	9999												
R926845	2,558	7,812												
R926846	0,86	6,264												
R926847	1,479	6,264												
R926848	0,254	10												
R926851	0,446													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926855	9999	9999												
R926856	0,734	9999												
R926857	1,209	9999												
R926859														
R926860	1,949	99												
R926862	0,774	9999												
R926363														
R926866														
R926870	3,294													
R926871	2,148													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926874	0,638	9999												
R926879	0,397	9999												
R926880														
R926881														
R926883														
R926885														
R926886														
R926887	1,747													
R926890	0,361	9999												
R926691	0,152	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926892	0,685	9999												
R926893	10	9999												
R926894	9999	9999												
R926895	0,339	9999												
R926896	1,622	9999												
R926897	1,727	9999												
R926898	1,1	9999												
R926900	9999	9999												
R926902	1,37	4,586												
R926903	0,243	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926904	0,538													
R926905	99													
R926906	0,794													
R926907	0,764													
R926908	0,585													
R926909	0,379													
R926913	0,548	9999												
R926914	1,86	9999												
R926915	1,713	9999												
R926916	1,958	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926917	1,169	9999												
R926918	2,521	9999												
R926919	1,413	9999												
R926922	0,305	9999												
R926923	0,346	9999												
R926925	0,307	99												
R926926	0,401	9999												
R926927	0,348	9999												
R926928	0,575	9999												
R926929	1,916	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926930	99	9999												
R926931														
R926932	0,31	9999												
R926933														
R926934														
R926935	4,44													
R926936														
R926937														
R926938														
R926939	3,615													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926940	7,754													
R926941	4,195													
R926942	4,81													
R926943														
R926944	0,225	99												
R926945	0,457	9999												
R926946														
R926947	0,354	9999												
R926943	0,246	9999												
R926949	0,089	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926950	99	9999												
R926951	0,183	9999												
R926953	0,049	9999												
R926954	0,284	9999												
R926955	0,36	9999												
R926956	0,211	9999												
R927016	1,408													
R927017	2,449													
R927018	1,446													
R927019	1,179													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R927020	1,316	9999												
R927023	0,918	9999												
R935221	9999	9999												
R935222	0,52	9999												
R935223	0,469	9999												
R935225	6,495	9999												
R935237	0,24	9999												
R935238	1,854	9999												
R935239	0,609	9999												
R935240	0,606	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935246	1,1	9999												
R935249	1,1	9999												
R935250	1,1	9999												
R935255	0,374	9999												
R935256	0,324	9999												
R935258	1,191	9999												
R935259	1,777	9999												
R935261	0,391	9999												
R935262	0,516	9999												
R935263	0,106	10												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935264	0,135	9999												
R935267	2,463													
R935268	1,059													
R935269	1,715													
R935271														
R935279	0,889	9999												
R935286	1,158	9999												
R935287	0,403	9999												
R935288	1,58	9999												
R935289	1,686	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935290	0,34	9999												
R935291	1,364	9999												
R935292	0,483	9999												
R935293	0,141	9999												
R935294	0,388	9999												
R935295	1,943	9999												
R935296	99	9999												
R935297	7,328	9999												
R935298	0,252	99												
R935299	0,21	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935300	0,243	9999												
R935301	4,05	99												
R935302	0,189	9999												
R935303	0,244	99												
R935304	0,188	9999												
R935305	0,495	9999												
R935306	0,345	99												
R935307	0,139	99												
R935308	0,275	9999												
R935309														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935310														
R935320	2,769													
R935321	2,986													
R935322	3,416													
R935323	9999													
R935324	9999													
R935336	0,341	9999												
R935337	9999													
R935338	0,411	9999												
R935339	9999													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935340	3,608													
R935351	9999	9999												
R935352														
R935353	9999	9999												
R935354	99	9999												
R935355	9999	9999												
R935356	99													
R935357	99	9999												
R935358	9999	9999												
R935359	1,027	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935360	0,803	9999												
R935361	1,438	9999												
R935362	0,409	9999												
R935363	0,405	9999												
R935364	0,563	9999												
R935365	0,373	9999												
R935366	0,216	9999												
R935367	0,053	9999												
R940079	9999													
R940299	2,497	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940300	10	9999												
R940301	1,975	9999												
R940306	1,1	9999												
R940307	0,291	9999												
R940308	0,612	4,168												
R940309	1,132	9999												
R940311	1,85													
R940312	2,557													
R940314	4,197													
R940316	1,858													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940317	0,913	9999												
R940318	3,792													
R940319	9999													
R940321	9999													
R940323	0,048	9999												
R940337	1,098													
R940338	0,073	9999												
R921303	0,033	99												
R940345	1,712													
R940346	0,142	99												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R940347	0,063	99												
R940348	2,189													
R940349	0,044	7,4												
R940350	0,092	4												
R940351	0,12	2,7												
R940352	0,101	9999												
R940353	0,091	9999												
R940354	0,115	99												
R945236	0,562	9999												
R945237	0,461	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R945242	0,247	9999												
R945263	1,642													
R921304	0,085	9999												
R945299														
R950261	0,611	9999												
R950262	0,285	9999												
R950263	0,284	3,299												
R950264	0,198	9999												
R950265	0,312	9999												
R950266	0,645	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950267	0,18	9999												
R950290	9999	9999												
R950291	9999	9999												
R950293	3,689	8,155												
R950294	2,005	8,005												
R950295	2,041	8,795												
R950296	0,495	9999												
R950344	99													
R950345	1,962	99												
R950348	0,345	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950347	0,548													
R950348	0,066													
R950349	0,078	9999												
R950356														
R950368	0,038	9999												
R950371														
R950372	1,348	9999												
R950373														
R950374	0,599	9999												
R950376	2,539													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950377	99													
R950378														
R950379	0,545	9999												
R950380	3	9999												
R950381	0,11	99												
R950382														
R950383	0,114	9999												
R960385														
R950386	0,973													
R950388	2,518													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R950389	0,612	9999												
R950391	999	9999												
R950392	0,958	9999												
R950393	0,404	9999												
R945028														
R935241														
R940298														
R940302														
R940303														
R940305														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935260	9999													
R909258														
R940313	9999													
R940315	9999													
R935275	9999													
R940320	9999													
R940322	9999	9999												
R926910	9999	9999												
R926911	9999	9999												
R926912	9999	9999												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926853	9999	9999												
R926852	9999	9999												
R926854	9999	9999												
R926920	9999	9999												
R926921	99	9999												
R926924	99	9999												
R926858														
R926861	9999	9999												
R945298	9999	9999												
R940328	9999													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926869														
R926873	9999													
R926875	9999													
R926876	9999													
R926877	9999													
R940336	9999													
R926878	9999													
R926882	9999													
R926884	9999													
R926889	9999													

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R920400	9999													
R920401	9999													
R920402	9999													
R920403	9999													
R940342	99													
R920409	9999													
R940344	9999													
R926888	9999													
R926758														
R927024	0,326	99												

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R927025	0,326													
R927026	9999	9999												
R927027	9999	9999												
R927028	0,208	9999												
R927029														
R927030	0,26	9999												
R927031	0,215	99												
R927032	0,899													
R927035	0,583	9999												
R927036														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R927037	0,233	9999												
R927038	1,05	9999												
R927039	1,23	9999												
R927040	1,05	9999												
R927041	0,788	9999												
R927042														
R935270														
R935368	0,082	9999												
R935369	0,255	9999												
R935370														

TABELA 1

Composto de Teste	Baixa Densidade			CHMC anti-IgE Hexos.	CHMC Ionomicina Hexos.	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Ácaro Histamina	Alta Densidade					
	CHMC anti-IgE Triptase	CHMC Ionomicina Triptase	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos.	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935371	0,794	9999												
R935372	0,08	9999												
R935373	0,274	9999												
R935374	0,356	9999												
R935375	10	9999												
R935376														
R935377														
R935378	0,566	9999												
R935379														
R935380	1,61	99												

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxici-dade Jurkat Espalh. Luz	Toxici-dade Jurkat Cell Titer Glo	Toxici-dade BJAB Espalh. Luz	Toxici-dade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densi-dade hexos	CHMC alta densi-dade triptase	CHMC alta densi-dade hista-mina	CHMC alta densi-dade LTC4	CHMC alta densi-dade TNF-alfa	CHMC alta densi-dade IL-13				
R008951										
R008952										
R008953										
R008956										
R008958										
R067934										
R067963										
R070791										
R092788							9999		9999	
R909241								3,736		

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxici-dade Jurkat Espalh. Luz	Toxici-dade Jurkat Cell Titer Glo	Toxici-dade BJAB Espalh. Luz	Toxici-dade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densi-dade hexos	CHMC alta densi-dade triptase	CHMC alta densi-dade hista-mina	CHMC alta densi-dade LTC4	CHMC alta densi-dade TNF-alfa	CHMC alta densi-dade IL-13				
R921219	0,124	0,121	0,162	0,034	0,190	0,175		>10		>10
R926108							>10		>10	
R926109	0,783	0,906	1,827	0,808	1,504	1,664	>10		9999	
R926110							>10		>10	
R921218	0,464	0,647	0,463	0,695	1,752	2,0776	>10		>10	
R926113	1,448	1,649	1,848	0,468	5,678	3,589	>10		>10	
R926146							9999		9999	
R926210							>10		9999	
R926387							>10		9999	
R926486	1,088	1,313	1,928	0,834	0,455					

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxicidade Jurkat Espalh. Luz	Toxicidade Jurkat Cell Titer Glo	Toxicidade BJAB Espalh. Luz	Toxicidade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densidade hexos	CHMC alta densidade triptase	CHMC alta densidade histamina	CHMC alta densidade LTC4	CHMC alta densidade TNF-alfa	CHMC alta densidade IL-13				
R926488	0,521	0,623	0,792	0,201	2,443	1,012				
R928483	0,889	1,093	1,324	0,474	>2			>4,33		
R926494	0,640	>2	9999	0,326	9999					
R926495	0,100	0,235	0,066	0,241	0,382	0,449		>10		>10
R926496	0,429	0,533	0,809	0,414	0,622					
R926497	1,106	1,234	1,333		1,876	9999				
R926501	>2	>2	9999		9999	9999		>4,33		>4,33
R926502	>2	>2	>2		1,807	>2		1,513		
R926505								4,199		
R926508	0,170	0,434	0,105		0,505	0,763		>10		>10

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxicidade Jurkat Espalh. Luz	Toxicidade Jurkat Cell Titer Glo	Toxicidade BJAB Espalh. Luz	Toxicidade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densidade hexos	CHMC alta densidade triptase	CHMC alta densidade histamina	CHMC alta densidade LTC4	CHMC alta densidade TNF-alfa	CHMC alta densidade IL-13				
R926510	0,921	1,115	1,667		0,417	0,688		2,77		
R926511	1,183	1,474	1,73		1,307	>2		>4,33		>4,33
R926614	>10	>10			>10	6,442				
R926698	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	1,773		>5,0		
R926689	<1,1	<1,1	1,44	<1,1	<1,1	1,294				
R926700	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	2,053				
R926703	1,512	1,947	>2	0,724	>2					
R926704	>2	9999	9999	9999	9999					
R926705	1,007	1,256	0,641	0,494	9999					
R926706	>2	9999	9999	1,491	9999					

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxicidade Jurkat Espalh. Luz	Toxicidade Jurkat Cell Titer Glo	Toxicidade BJAB Espalh. Luz	Toxicidade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densidade hexos	CHMC alta densidade triptase	CHMC alta densidade histamina	CHMC alta densidade LTC4	CHMC alta densidade TNF-alfa	CHMC alta densidade IL-13				
R926742	0,104	0,217	0,080		0,385	0,667		9		>10
R928745								>10		>10
R926780								>5,0		
R926782								>4,33		>4,33
R935075	0,647	1,212	0,443	<0,22	>2			>4,33		>4,33
R935154								>4,33		
R935156								4,054		
R940216	<1,1	<1,1	1,176	<1,1	3,188	3,006				
R940233	0,577	0,642	0,586	0,118	2,247	1,781		>4,33		>4,33
R945071	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1				

TABELA 2

	Alta Densidade						Toxicidade Jurkat Espalh. Luz	Toxicidade Jurkat Cell Titer Glo	Toxicidade BJAB Espalh. Luz	Toxicidade BJAB Cell Titer Glo
	CHMC alta densidade hexos	CHMC alta densidade triptase	CHMC alta densidade histamina	CHMC alta densidade LTC4	CHMC alta densidade TNF-alfa	CHMC alta densidade IL-13				
R945128	1,279	1,749	0,547	0,729	>2	ND				
R945140	0,994	1,112	1,551		1,714	9999				
R945142	>2	>2	9999		>2	9999				
R945150								>4,33		>4,33
R921302	0,682	0,795	1,588	0,514	1,173	1,672				
R950141	0,567	0,618	0,627	0,201	1,059	0,798				
R950207								>4,33		

7.7 Os Compostos 2,4-Pirimidinodiamina da Invenção Inibem Seletivamente a Cascata de Recetores de IgE a Montante

Para confirmar que muitos dos compostos 2,4-pirimidino-diamina da invenção exercem a sua atividade inibidora por bloqueio ou inibição da cascata de transdução do sinal inicial de recetores de IgE, vários dos compostos foram testados em ensaios celulares quanto a desgranulação induzida por ionomicina, como descrito em baixo.

7.7.1 Ativação de Ionomicina em CHMC de Baixa Densidade Celular: Ensaio de Triptase

Ensaios quanto à desgranulação de mastócitos induzida por ionomicina foram realizados como descrito para os ensaios de Ativação de IgE em CHMC de Baixa Densidade (Secção 6.4.3, *supra)*, com a exceção, durante a incubação de 1 hora, de ter sido preparada solução 6X ionomicina [5 mM ionomicina (Sigma I-0634) em MeOH (solução-mãe) diluída 1:416,7 em tampão MT (2 µM final)] e células terem sido estimuladas por adição às placas apropriadas de 25 µL da solução 6X ionomicina.

7.7.2 Ativação de Ionomicina em Basófilos: Ensaio de Libertação de Histamina

Ensaios quanto à desgranulação de basófilos induzida por ionomicina foram realizados como descrito para os Ensaios de Ativação de IgE ou Ácaros do Pó em Basófilos (Secção 6.4.6, *supra)*, com a exceção, após a incubação com composto, de as células terem sido estimuladas com 20 µL de 2 µM ionomicina.

7.7.3 Resultados

Os resultados dos ensaios de desgranulação induzida por ionomicina, relatados como valores IC50 (em μM), estão apresentados na TABELA 1, *supra*. Dos compostos ativos testados (isto é, aqueles que inibem a desgranulação induzida por IgE), a vasta maioria não inibe a desgranulação induzida por ionomicina, confirmando que estes compostos ativos inibem seletivamente a cascata de transdução do sinal inicial (ou a montante) de recetores de IgE.

Estes resultados foram confirmados para certos compostos medindo o fluxo de iões cálcio induzido por anti-IgE e induzido por ionomicina em células CHMC. Nestes testes de fluxo de Ca^{2+}, 10 μM R921218 e 10 μM R902420 inibiram o fluxo de Ca^{2+} induzido por anti-IgE, mas não tiveram nenhum efeito no fluxo de Ca^{2+} induzido por ionomicina (Ver FIG. 4).

7.8 O Efeito Inibidor dos Compostos 2,4-Pirimidinodiamina da Invenção é Imediato

Para testar o caráter imediato do seu efeito inibidor, certas 2,4-pirimidinodiaminas da invenção foram adicionadas simultaneamente com um ativador de anticorpos anti-IgE nos ensaios celulares descritos acima. Todos os compostos testados bloquearam a desgranulação induzida por IgB de células CHMC na mesma extensão observada quando os compostos foram pré-incubados com células CHMC durante 10 ou 30 minutos, antes da reticulação dos recetores.

7.9 Cinética da Atividade Farmacológica *In vitro*

Os compostos R921218, R921302, R921219, R926240, R940277, R926742, R926495, R909243 e R926782 foram testados em experiências de lavagem celular. Nas experiências, células CHMC foram ativadas imediatamente com anticorpo anti-IgE na presença de 1,25 µM composto (instante zero), ou o composto foi removido por lavagem seguido de ativação com anticorpo anti-IgE aos 30, 60 ou 120 minutos. A atividade inibidora destes compostos foi grandemente diminuída aos 30 minutos após remoção do composto, indicando que é requerida exposição constante de mastócitos a estes compostos para inibição máxima da desgranulação. Os outros compostos testados originaram resultados semelhantes.

7.10 Toxicidade: Células T e B

A capacidade dos compostos da invenção para exercer a sua atividade inibidora sem serem tóxicos para células do sistema imunológico foi demonstrada em ensaios celulares com células B e T. Apresentam-se em baixo os protocolos para os ensaios.

7.10.1 Toxicidade para Jurkat (Células T)

Diluir células Jurkat para $2x10^5$ células/mL em meio RPMI completo (10% soro fetal de bovino inativado pelo calor) e incubar a 37°C, 5% CO_2 durante 18 horas. Adicionar 65 µL de células, a 7,7 x 10^5 células/mL, a uma placa de fundo em V de 96 cavidades (tratada com TC, Costar) contendo 65 µL de 2X composto (a concentração final do veículo é 0,5% DMSO, 1,5% MeOH). Misturar, incubar as placas durante 18-24 horas a 37°C, 5% CO_2. A toxicidade foi avaliada por análise citométrica de fluxo de espalhamento de luz celular.

7.10.2 Toxicidade para BJAB (Células B)

A linha de células B BJAB foi cultivada em fase logarítmica em RPMI1640 + 10% soro fetal de bovino inativado pelo calor, 1x L-glutamina, 1x penicilina, 1x estreptavidina e 1x betamercaptoetanol a 37°C, 5% CO_2. Em primeiro lugar, BJABs foram recolhidas, submetidas a rotação e ressuspensas em meio de cultura para uma concentração de $7,7x10^5$ células/mL. O volume de 65 µL de células foi misturado com 65 µL de composto, em duplicado e na presença de 0,1% DMSO numa placa de cultura de tecidos de 96 cavidades de fundo em V. As células foram incubadas com composto a várias diluições a 37°C, 5% CO_2. A toxicidade foi avaliada por análise citométrica de fluxo de espalhamento de luz celular.

7.10.3 Toxicidade: Ensaio Cell Titer Glo

Semear 50 µL de células ($1x10^6$/mL) em cada cavidade contendo 50 µL de composto. A concentração final do veículo é 0,5% DMSO, 1,5% MeOH. Agitar as placas durante 1 minuto, para misturar células e composto. Incubar as placas a 37°C (5% CO_2) durante 18 horas. No dia seguinte, recolher 50 µL de células de cada cavidade, adicionar a 50 µL de reagente Cell Titer Glo (Invitrogen). Agitar as placas durante 1 minuto. Ler no luminómetro.

7.10.4 Resultados

Os resultados dos ensaios de toxicidade para células T e B, relatados como valores IC_{50} (em µM), estão apresentados na TABELA 2, *supra*. Com algumas exceções (ver TABELA 1), todos os compostos testados foram não tóxicos para células B e T

a concentrações inibidoras eficazes. Os ensaios realizados com células B primárias originaram resultados semelhantes.

7.11 Os Compostos 2,4-Pirimidina são Tolerados em Animais

A capacidade dos compostos da invenção para exercer a sua atividade inibidora a doses inferiores às que exibem toxicidade em animais foi demonstrada com os compostos R921218, R921219 e R921302.

7.11.1 R921218

O R921218 foi estudado num programa extenso de estudos de segurança não clínicos, que concluiu que este agente é bem tolerado em roedores e não roedores. Para resumir o resultado dos testes de toxicologia/segurança não clínicos com R921218: este agente não produziu toxicidade limitadora de dose pela via de administração intranasal em não roedores (coelhos e primatas) nem pela via de administração oral em roedores (ratinhos e ratos) durante estudos de toxicidade com doses repetidas ao longo de 14 dias a doses muitas vezes acima da dose antecipada que se espera produzir eficácia no homem. Não se observaram eventos adversos numa bateria nuclear de farmacologia de segurança da função cardiovascular, respiratória e/ou do sistema nervoso central. Não houve evidências de potencial mutagénico ou clastogénico em testes de toxicologia genética nem houve efeitos indesejáveis após exposição a pele e olhos. Apresenta-se uma discussão breve de estudos-chave de toxicologia.

Um estudo de toxicidade intranasal com doses repetidas durante 14 dias em macacos *Cynomolgus* foi realizado às

doses de 2,1, 4,5 ou 6,3 mg/kg/dia. Os parâmetros durante a vida incluíram: observações clínicas, pesos do corpo, consumo de alimentos, oftalmologia, pressão sanguínea, electrocardiografia, hematologia, química clínica, urinálise, avaliação imunotoxicológica, necropsia grosseira, pesos de órgãos, avaliações tóxico-cinéticas e histopatologia (incluindo a cavidade nasal). Não se observaram eventos adversos atribuídos ao R921218 em nenhum parâmetro de estudo e o NOAEL (nível de efeitos adversos não observados) foi considerado 6,3 mg/kg/dia.

Um estudo de toxicidade intranasal com doses repetidas durante 14 dias em coelhos Brancos da Nova Zelândia foi realizado às doses de 1,7, 3,4 ou 5,0 mg/kg/dia. Os parâmetros durante a vida incluíram: observações clínicas, pesos do corpo, consumo de alimentos, oftalmologia, hematologia, química clínica, necropsia grosseira, pesos de órgãos, avaliações tóxico-cinéticas e histopatologia (incluindo a cavidade nasal). Não se observaram eventos adversos atribuídos ao R921218 em nenhum parâmetro de estudo e o NOAEL (nível de efeitos adversos não observados) foi considerado 5,0 mg/kg/dia.

7.11.2 R921219

Em estudos-piloto de descoberta de doses, uma única dose oral de 600 mg/kg foi considerada um NOEL (nível de efeitos não observados), ao passo que múltiplas (7 dias) doses de 200 mg/kg/dia e superiores não foram toleradas.

No Ensaio de Mutação Reversa de *Salmonella-Escherichia coli*/Microssoma de Mamífero (teste de Ames) *in vitro*, verificou-se que o R921219 tem um resultado de teste

positivo na estirpe de teste TA1537, com e sem ativação metabólica, confirmando os resultados de um estudo anterior. Verificou-se que o R921219 não afeta adversamente nenhuma das outras 4 estirpes de teste. Verificou-se que o R921219 não possui potencial clastogénico quando estudado num ensaio de aberração cromossómica *in vitro*.

7.11.3 R921302

Vários estudos-piloto de toxicidade não GLP foram conduzidos em roedores. No ratinho, uma dose oral de 1000 mg/kg foi tolerada até 7 dias. Um estudo de toxicidade oral durante 14 dias no ratinho foi conduzido com doses de 100, 300 e 1000 mg/kg. Uma dose de 1000 mg/kg não foi tolerada, ao passo que uma dose de 300 mg/kg promoveu evidências de alterações histopatológicas na vulva. Uma dose de 100 mg/kg foi considerada o NOAEL (nível de efeitos adversos não observados) no estudo. Um estudo de toxicidade oral durante 28 dias no ratinho foi conduzido às doses de 100 mg/kg q.d., 100 mg/kg b.i.d., 300 mg/kg q.d. e 300 mg/kg b.i.d. O R921302 não foi tolerado a 300 mg/kg q.d. ou b.i.d. As doses mais baixas (100 mg/kg q.d. ou b.i.d.) aparentaram ser bem toleradas (os resultados de estudos clínicos e de histopatologia ainda não são conhecidos). No rato, doses orais de 50, 150 e 300 mg/kg administradas durante 32 dias aparentaram ser bem toleradas (os resultados de estudos clínicos e de histopatologia ainda não são conhecidos).

No Ensaio de Mutação Reversa de *Salmonella-Escherichia coli*/Microssoma de Mamífero (teste de Ames) *in vitro*, verificou-se que o R921302 foi positivo no teste na estirpe de teste TA98 com S9 e TA1537, com e sem ativação metabólica. Verificou-se que o R921302 não afeta

adversamente nenhuma das outras 3 estirpes de teste. O R921302 não foi clastogénico quando avaliado num ensaio de aberração cromossómica *in vitro*.

7.12 Os Compostos 2,4-Pirimidinodiamina Estão Oralmente Biodisponíveis

Mais de 50 compostos 2,4-pirimidinodiamina da invenção foram testados quanto à biodisponibilidade oral. Para o estudo, os compostos foram dissolvidos em vários veículos (por exemplo, solução de PEG 400 e suspensão de CMC) para dosagem intravenosa e oral nos ratos. Após a administração do fármaco, amostras de plasma foram obtidas e extraídas. As concentrações no plasma dos compostos foram determinadas por métodos de cromatografia líquida de alto desempenho/ espetrometria de massa em série (LC/MS/MS). Realizaram-se análises fármaco-cinéticas com base nos dados das concentrações no plasma. Os parâmetros fármaco-cinéticos de interesse incluem Eliminação (CL), Volume de distribuição no estado estacionário (Vss), tempo de semivida terminal ($t_{½}$), e biodisponibilidade oral (%F).

Estes estudos fármaco-cinéticos indicam que muitos dos compostos 2,4-pirimidinodiamina estão oralmente disponíveis, com %F até aproximadamente 50% (no intervalo de 0-50%). Os tempos de semivida variaram desde 0,5 até 3 horas. Em particular, os Compostos R940350, R935372, R935193, R927050 e R935391 exibiram boas biodisponibilidades orais e tempos de semivida em ratos. Assim, estes estudos confirmam que estes compostos 2,4-pirimidinodiamina são adequados para administração oral.

7.13 Os Compostos São Eficazes Para o Tratamento de Alergias

A eficácia *in vivo* dos compostos R926109, R921218, R921219, R921302, R926495, R926508, R926742, R926745 e R945150 em alergias foi avaliada no modelo de ratinho de anafilaxia cutânea passiva (PCA). Este modelo proporciona uma medida direta da desgranulação induzida por IgE de mastócitos de tecidos. Neste modelo, animais iniciados com IgE são expostos a uma provocação com alergénio, e a alteração da permeabilidade da rede vascular dérmica que resulta da libertação de histamina a partir de mastócitos é medida pela alteração da quantidade de fugas de corante para tecido envolvente. A inibição da libertação de mediadores por compostos que modulam a desgranulação de mastócitos é facilmente medida extraindo o corante do tecido.

7.13.1 Protocolo de Estudo e Resultados

No ensaio de PCA, ratinhos são passivamente sensibilizados por injeção intradérmica com anticorpos IgE anti-dinitrofenol (DNP) (Dia 1). Em instantes pré-determinados, os animais são tratados com o agente de teste (Dia 0). O efeito modulador do agente na desgranulação de mastócitos cutâneos é medido após injeção intravenosa de DNP conjugado a albumina do soro humano (HSA-DNP), em conjunto com corante azul de Evans. A reticulação resultante do recetor de IgE e subsequente aumento da permeabilidade vascular induzido pela desgranulação de mastócitos são determinados medindo a quantidade de extravasamento de corante para o tecido. O corante é extraído do tecido por formamida, e a absorvância deste extrato é lida a 620 nm. O efeito inibidor do tratamento com fármaco é relatado como

percentagem de inibição em comparação com o tratamento com veículo, isto é, a percentagem de redução da A_{620}.

Dois compostos foram testados como controlos positivos: o antagonista da histamina difenidramina e o antagonista da serotonina cipro-heptadina. Ambos os mediadores (histamina e serotonina) são libertados por desgranulação mediada por IgE do mastócito de ratinho. Os dois compostos de referência inibem a resposta de PCA; a cipro-heptadina foi utilizada rotineiramente em experiências subsequentes. A cipro-heptadina inibiu de forma reprodutível a resposta de PCA em 61% +/-4% (8 mg/kg, i.p., tempo de pré-tratamento de 30 minutos, n=23 experiências).

7.13.1.1 Resultados

Foi observada uma inibição dependente da dose das fugas vasculares mediadas por FcεR com doses crescentes de R921218, R926109, R921219 e RR921302. Estes compostos foram administrados numa formulação em solução (67% PEG/33% tampão de citrato) ou numa suspensão aquosa (1,5% Avicel). Estes resultados demonstram a forte correlação entre níveis do composto no plasma, eficácia *in vivo*, e potência *in vitro*. O composto mais potente, R921219, foi ativo com níveis de exposição na circulação de aproximadamente 10 µg/mL (68% de inibição a um nível de dose de 100 mg/kg) em comparação com R921302, uma molécula relativamente menos potente, que reduziu o extravasamento no plasma em 42% a um nível de dose de 100 mg/kg. Além disso, a extensão da exposição ao composto em circulação refletiu-se na duração da atividade inibidora. O R921302, que se determinou ser o composto metabolicamente mais estável em estudos fármaco-cinéticos, inibiu a permeabilidade vascular durante 1-2

horas antes da sinalização de recetores induzida por antigénios, após o que a eficácia começou a diminuir. Estes dados estão resumidos na TABELA 3 e TABELA 4.

TABELA 3

Eficácia de R921218, R926109, R921219 e R921302 no Ensaio de PCA

Composto	**Via**	**Veículo**	**Tempo de pré-tratamento (minutos)**	**Dose (mg/kg)**	**% Inibição**	**Nível no plasma (µg/mL)**
R921218	PO	67% PEG/33% tampão citrato	10	50	7	3
				100	11	4
				200	50	18
R926109	PO	67% PEG/33% tampão citrato	15	50	22	N.D.
				100	32	
				200	48	
R921219	PO	1,5% Avicel/ água	15	30	25	0,4
				100	68	4
				300	92	11
R921302	PO	1,5% Avicel/ água	60	50	35	25
				100	42	38
				150	56	64
				200	93	105

TABELA 4

Duração da ação de R921219 e R921302 no Ensaio de PCA

Composto	Via	Veículo	Dose (mg/kg)	Tempo de pré-tratamento (minutos)	% Inibição	Nível no plasma (µg/mL)
RR921302	PO	1,5% Avicel/ água	200	30	89	88
				60	83	53
				120	82	61
				240	37	8

Uma atividade *in vivo* semelhante foi observada com os compostos R926495, R926508, R926742, R926745 e R926150, que foram capazes de inibir a resposta de PCA após administração pela via oral numa formulação à base de PEG (dados não mostrados).

7.14 Os Compostos São Eficazes no Tratamento de Asma

A eficácia dos compostos R921218, R921302, R926495, R926508, R926742 e R921219 no tratamento de asma foi demonstrada no modelo de ovelha de asma alérgica. As ovelhas desenvolvem broncoconstrição num período de minutos de exposição a antigénio inalado (*Ascaris suum*), com obstrução máxima do fluxo de ar durante a resposta alérgica inicial (EAR). A libertação de mediadores de mastócitos pré-formados é provavelmente responsável por esta fase inicial de obstrução do fluxo de ar. Para além da EAR, o modelo de ovelha permite-nos avaliar o efeito dos nossos compostos na reação alérgica tardia (LAR) e hiperreatividade inespecífica das vias aéreas (AHR), que ocorrem devido a administração tópica ou local do alergénio

nas vias aéreas. Na ovelha, a AHR desenvolve-se algumas horas após a provocação com o antigénio, e pode persistir durante um período até 2 semanas. Os resultados descritos em baixo demonstram o potencial dos compostos testados para inibir uma cascata de eventos que pode dever-se a libertação de citoquinas a partir do mastócito.

7.14.1 Protocolo de Estudo

No modelo de ovelha de asma alérgica, as ovelhas recebem aerossóis do artigo de teste *via* um tubo endotraqueal, seguido de uma provocação por aerossol com antigénio extraído do ascarídeo, *Ascaris suum*, ao qual as ovelhas são naturalmente alérgicas. A provocação com o alergénio conduz a broncoconstrição direta (EAR e LAR) e uma AHR inespecífica persistente. Estas três caraterísticas são semelhantes às observadas em asmáticos alérgicos humanos. A atividade do agente de teste é determinada por alterações na resistência pulmonar (R_L), que é calculada a partir de medições da pressão transpulmonar, fluxo, e volume respiratório. Os dados de controlo históricos obtidos da mesma ovelha após tratamento com solução salina, em comparação com uma provocação com alergénio, mostram que ocorre um aumento abrupto da R_L durante a EAR e que persiste durante aproximadamente 2-3 horas após a provocação com alergénio. A LAR consiste num aumento menos pronunciado da R_L, que começa aproximadamente 5-6 horas após a provocação com alergénio e fica resolvida pelas 8 horas pós-provocação. Vinte e quatro horas após a provocação mede-se a resposta à dose ao carbacol para determinar a AHR, que é expressa como a dose de carbacol necessária para aumentar a R_L em 400% relativamente à referência. (Esta medição é referida como a concentração

provocatória de carbacol que induz um aumento de 400% na RL relativamente à referência (PC_{400}). Os dados são comparados com dados de controlo históricos para o mesmo indivíduo depois de ter recebido um aerossol de controlo de solução salina e provocado com *Ascaris suum*.

7.14.2 Resultado

Todos os compostos testados exibiram efeitos inibidores na LAR e na AHR, e vários destes agentes também inibiram a EAR. A resposta ótima para cada composto, numa série de estudos para avaliar a atividade a vários instantes de pré-tratamento e utilizando várias formulações de soluções e suspensões diferentes, está apresentada na TABELA 5. A eficácia de R921218 na EAR aparentou depender da formulação, com o maior efeito observado a 30 mg/ovelha administrado como um aerossol de solução em 10% etanol. Os compostos R926495, R926742, R926508 e R921219, administrados em quatro ovelhas diferentes a 45 mg/ovelha numa suspensão aquosa 60 minutos antes da provocação com alergénio, demonstram que a LAR e AHR são bloqueadas. Para além destes parâmetros tardios, a EAR foi grandemente reduzida por tratamento com R921219, R926508 ou R926495. A eficácia do RR921302 foi investigada utilizando um veículo de 45% PEG400/55% tampão de citrato. Nestas condições, o R921302, administrado a 30 mg/ovelha 60 minutos antes da provocação, bloqueou a LAR e AHR, e a EAR não foi afetada.

Estes dados demonstram claramente que estes compostos são capazes de bloquear as respostas asmáticas em ovelhas alérgicas. Todos os compostos inibiram a AHR e LAR de modo significativo em comparação com o controlo histórico. A EAR foi significativamente inibida pelo R921219, R926508 e

R926495 (54%, 21% e 33% respetivamente). Em contraste, o R921218, R921302 e R926742 não conseguiram inibir a EAR quando administrados numa suspensão aquosa.

TABELA 5

Eficácia de Compostos Exemplificativos num Modelo de Ovelha de Asma Alérgica						
Composto	**Dose (mg/ ovelha)**	**Tempo de pré-tratamento (min)**	**Veículo**	**EAR (% inibição)**	**LAR (% inibição)**	**AHR (% inibição)**
R921218	30	15	10% etanol	66	78	101
R926742	45	60	Suspensão aquosa	-19	87	94
R926495	45	60		33	85	41
R926508	45	60		21	90	88
R921219	45	60		56	75	90
RR921302	30	60	45% PEG400/ 55% tampão citrato	-28	86	82

7.15 Os Compostos São Eficazes no Tratamento de Asma

A eficácia dos compostos R921304 e R921219 no tratamento de asma também foi demonstrada num modelo de ratinho de asma alérgica.

7.15.1 Protocolo de estudo

Ratinhos são sensibilizados à ovalbumina (proteína da galinha) na presença de um adjuvante (Alum) pela via intraperitoneal no dia 0 e dia 7. Uma semana mais tarde, os ratinhos são provocados, pela via intranasal, com ovalbumina nos Dias 14, 15 e 16 (modelo mais restrito) ou no Dia 14 (modelo menos restrito). Este regime de sensibilização e provocação conduz a hiperreatividade das vias aéreas e inflamação dos pulmões, que são duas caraterísticas dominantes de asma alérgica humana. No modelo de ratinho, as respostas das vias aéreas *in vivo* são medidas utilizando um pletismógrafo de corpo inteiro que determina a PENH (Pausa aumentada, Buxco Electronics). A PENH é um valor adimensional compreendido pelo fluxo inspiratório de pico (PIF), fluxo expiratório de pico (PEF), tempo de inspiração, tempo de expiração e tempo de relaxamento, e é considerado um parâmetro validado da reatividade das vias aéreas. As respostas à provocação com alergénio (OVA) são comparadas com animais provocados apenas com solução salina. Vinte e quatro horas após a provocação, os ratinhos são expostos a doses crescentes de metacolina (agonista de recetores muscarínicos), o que origina contração de músculo liso. Os ratinhos provocados com ovalbumina exibem uma hiperreatividade significativa das vias aéreas à metacolina em comparação com os ratinhos provocados com solução salina. Adicionalmente, observa-se um infiltrado celular nas vias aéreas em ratinhos provocados com ovalbumina em comparação com os ratinhos provocados com solução salina. Este infiltrado celular é maioritariamente caraterizado por eosinófilos, mas também está presente um influxo menor de neutrófilos e células mononucleares.

A utilização deste modelo para a avaliação de inibidores de moléculas pequenas da desgranulação de mastócitos foi validada de vários modos. Em primeiro lugar, utilizando ratinhos deficientes em mastócitos (W/W^{v}), foi mostrado que as respostas induzidas por ovalbumina dependem da presença de mastócitos. Nos ratinhos deficientes em mastócitos, a sensibilização e provocação com ovalbumina não originou hiperreatividade das vias aéreas nem influxo de eosinófilos. Em segundo lugar, o estabilizador de mastócitos, Cromolina, conseguiu bloquear a hiperreatividade das vias aéreas e inflamação induzidas por ovalbumina (dados não mostrados). A utilização deste modelo para avaliar compostos para o tratamento de respostas asmáticas que podem ser mediadas por mecanismos diferentes de estabilização de mastócitos é adicionalmente suportada pelo efeito inibidor dos esteroides, dexametasona e budesonida, na broncoconstrição induzida por metacolina.

7.15.2 Resultados

A eficácia do R921304 foi avaliada por administração intranasal em 10 dias consecutivos, desde o Dia 7 até ao Dia 16, a um nível de dose de 20 mg/kg, com as últimas 3 doses administradas 30 minutos antes da provocação com solução salina ou ovalbumina. O R921304 conseguiu inibir a hiperreatividade das vias aéreas, induzida por ovalbumina, à metacolina em comparação com os ratinhos tratados com veículo.

Num protocolo menos restrito, no qual os ratinhos foram provocados com ovalbumina apenas do Dia 14, o R921219 administrado subcutaneamente a 70 mg/kg, em 67% PEG400/33% tampão de citrato, 30 minutos antes da provocação com

solução salina ou ovalbumina, demonstra que o R921219 bloqueou completamente a hiperreatividade das vias aéreas e influxo celular induzidos por ovalbumina.

Estes resultados demonstram claramente que o R921219 e R921304 são eficazes na inibição das respostas das vias aéreas num modelo de ratinho de asma alérgica.

7.16 Compostos 2,4-Pirimidinodiamina Inibem a Fosforilação de Proteínas a Jusante da Syk quinase em Mastócitos Ativados

O efeito inibidor dos compostos 2,4-pirimidinodiamina na fosforilação de proteínas a jusante da Syk quinase foi testado com os compostos R921218, R218219 e R921304 em células BMMC ativadas com recetores de IgE.

Para o ensaio, células BMMC foram incubadas na presença de concentrações variáveis de composto de teste (0,08 µM, 0,4 µM, 2 µM e 10 µM) durante 1 hora a 37°C. As células foram então estimuladas com anticorpo anti-IgE como previamente descrito. Passados 10 minutos, as células foram submetidas a lise e as proteínas celulares foram separadas por eletroforese (SDS PAGE).

Após a eletroforese, a fosforilação das proteínas indicadas nas FIGS. 7, 10 e 11A-D foi avaliada por imunocoloração. Os anticorpos foram adquiridos à Cell Signaling Technology, Beverley, MA.

Referindo-nos às FIGS. 7, 10 e 11A-D, os compostos indicados testados inibiram a fosforilação de proteínas a jusante da Syk, mas não a montante da Syk, na cascata de

sinalização de recetores de IgE, confirmando que os compostos inibem a desgranulação induzida por IgE a montante e que os compostos exercem a sua atividade inibidora por inibição da Syk quinase.

7.17 Compostos 2,4-Pirimidinodiamina Inibem a Syk Quinase em Ensaios Bioquímicos

Vários compostos 2,4-pirimidinodiamina foram testados quanto à capacidade para inibir a fosforilação catalisada por Syk quinase de um substrato peptídico num ensaio bioquímico de polarização de fluorescência com Syk quinase isolada. Nesta experiência, os Compostos foram diluídos para 1% DMSO em tampão de quinase (20 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mg/mL de Gama Globulina Bovina acetilada). O Composto em 1% DMSO (0,2% DMSO final) foi misturado com solução de ATP/substrato à temperatura ambiente. Adicionou-se Syk quinase (Upstate, Lake Placid NY) para um volume reacional final de 20 µL, e a reação foi incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente. As condições reacionais enzimáticas finais foram 20 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mg/mL de Gama Globulina Bovina acetilada, 0,125 ng de Syk, 4 µM ATP, 2,5 µM de substrato peptídico (biotina-EQEDEPEGDYEEVLE-$CONH_2$, SynPep Corporation). Adicionou-se EDTA (10 mM final)/ anticorpo anti-fosfotirosina (1X final)/marcador fosfopeptídico fluorescente (0,5X final) em Tampão de Diluição FP, para terminar a reação para um volume total de 40 µL de acordo com as instruções do fabricante (PanVera Corporation). A placa foi incubada durante 30 minutos no escuro à temperatura ambiente. As placas foram lidas num leitor de placas de polarização de fluorescência Polarion (Tecan). Os dados foram convertidos em quantidade de

fosfopéptido presente utilizando uma curva de calibração gerada por competição com o competidor fosfopeptídico fornecido no Estojo de Ensaio de Tirosina Quinase, Green (PanVera Corporation).

Os resultados do ensaio estão apresentados na TABELA 6, em baixo:

TABELA 6

Composto N°	IC50 (em µM)
R926505	0,0703
R926508	0,1315
R926594	0,7705
R926715	0,534
R926745	0,0925
R926782	0,1165
R926791	0,207
R926813	0,4047
R926816	0,0615
R935138	0,2288
R935190	0,0465
R935191	0,045
R935193	0,075
R935194	0,1687
R935196	0,2655
R940255	0,7705
R940256	2,787
R940269	0,685
R940275	0,7335
R940276	0,1265
R940277	0,2143
R940290	0,187
R945071	0,4295
R945140	0,611
R945142	2,007
R945144	0,383
R921302	0,2678
R908702	0,0378

TABELA 6	
Composto N°	**IC50 (em µM)**
R908712	0,024
R909268	0,1253
R920410	0,157
R926753	0,108
R926757	0,5103
R926834	0,292
R926839	0,055
R926891	0,1695
R926931	0,2553
R935237	0,0455
R935293	0,0465
R935302	0,0265
R935304	0,042
R935307	0,057
R935309	0,098
R935310	0,2003
R940323	0,062
R940338	0,028
R921303	0,00045
R940347	0,0345
R921304	0,01275
R950368	0,0107
R950373	0,0665

Estes dados demonstram que todos os compostos testados, excetuando R945142 e R909236, inibem a fosforilação por Syk quinase com IC_{50}s na gama submicromolar. Todos os compostos testados inibem a fosforilação por Syk quinase com IC_{50}s na gama micromolar.

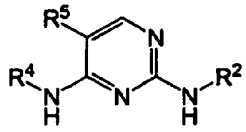
Apesar de a invenção anterior ter sido descrita com algum pormenor para facilitar a compreensão, será claro que certas alterações e modificações podem ser efetuadas no âmbito das reivindicações adjuntas. Em conformidade, as

formas de realização descritas devem ser consideradas ilustrativas e não restritivas, e a invenção não deve estar limitada aos pormenores apresentados aqui, podendo ser modificada no âmbito e equivalentes das reivindicações adjuntas.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a fórmula estrutural (I):



e respetivos sais, hidratos, solvatos e N-óxidos, em que:

R^2 é selecionado do grupo que consiste em fenilo monossubstituído na posição 3 ou 5 com um grupo R^8, fenilo di- ou trissubstituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo opcionalmente substituído como definido em baixo;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em fenilo substituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes e heteroarilo opcionalmente substituído como definido em baixo;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em -CN, -NC, fluoro, (C1-C3) haloalquilo, (C1-C3) per-haloalquilo, (C1-C3) fluoroalquilo, (C1-C3) perfluoroalquilo, $-CF_3$, (C1-C3) haloalcoxi, (C1-C3) per-haloalcoxi, (C1-C3) fluoroalcoxi, (C1-C3) perfluoroalcoxi, $-OCF_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ e $-C(O)OCF_3$;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em R^7, R^b, R^e substituídos com um ou mais dos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-OR^a$ substituído com um ou mais dos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, -S-

$(CH_2)_m$-C(O)NH-$(CH_2)_m$-R^b, -O-$(CHR^a)_m$-C(O)NH-$(CHR^a)_m$-R^b, -S-$(CHR^a)_m$-C(O)NH-$(CHR^a)_m$-R^b, -NH-$(CH_2)_m$-R^b, -NH-$(CHR^a)_m R^b$, -N[$(CH_2)_m R^b$]$_2$, -NH-C(O)-NH-$(CH_2)_m$-R^b, -NH-C(O)-$(CH_2)_m$-$CHR^b R^b$ e -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-NH-$(CH_2)_m$-R^b;

cada R^a é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) ciclo-alquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada R^b é um grupo adequado selecionado independentemente do grupo que consiste em =O, $-OR^d$, (C1-C3) haloalquiloxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halogéneo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ e $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c é independentemente um grupo protetor ou R^a, ou, alternativamente, dois R^c são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um ciclo-heteroalquilo ou heteroarilo de 5 até 8 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos heteroátomos adicionais iguais ou

diferentes e que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a iguais ou diferentes;

cada R^d é independentemente um grupo protetor ou R^a;

cada R^e é selecionado independentemente do grupo que consiste em (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada *m* é independentemente um inteiro desde 1 até 3; e

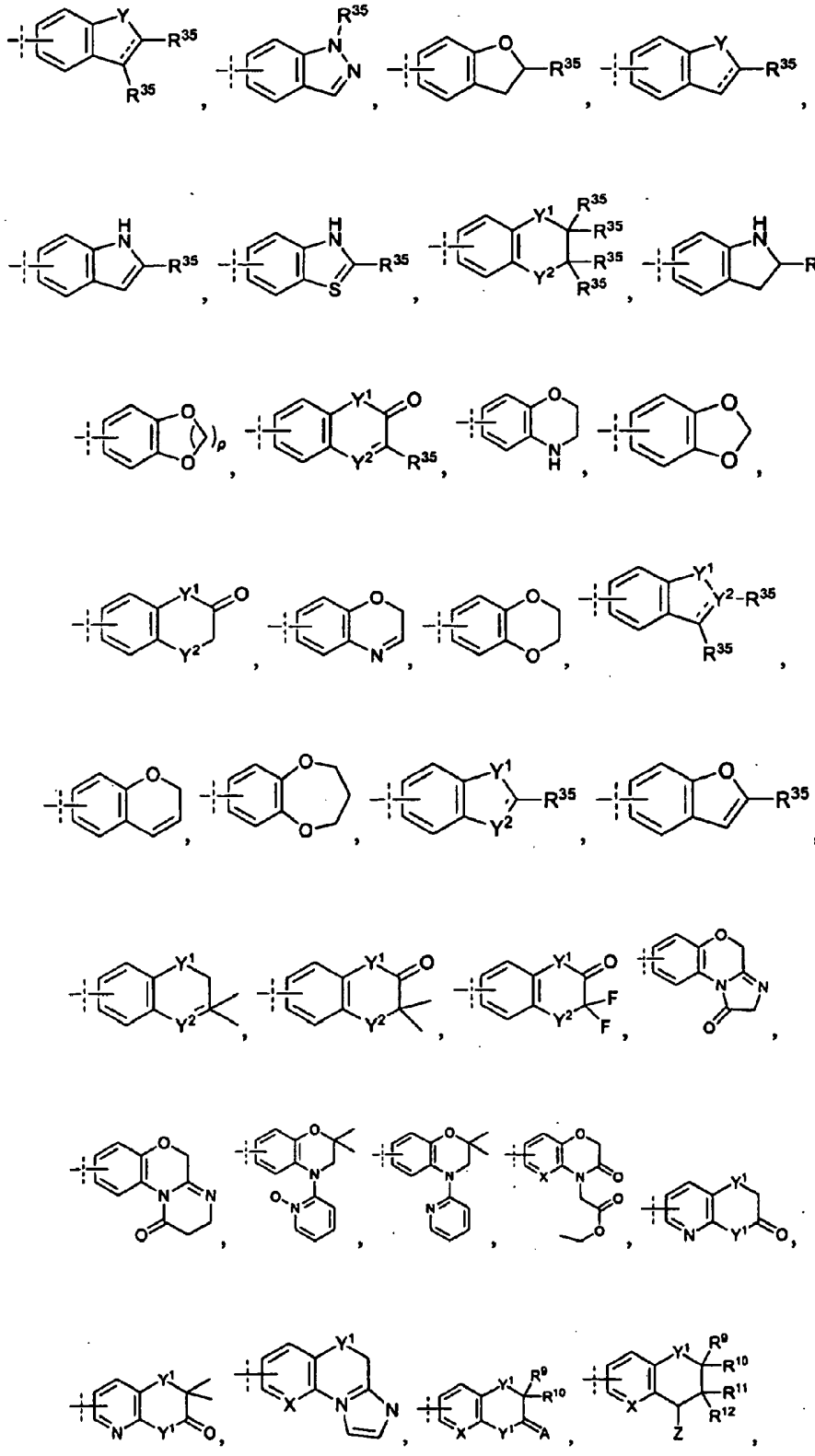
cada *n* é independentemente um inteiro desde 0 até 3;

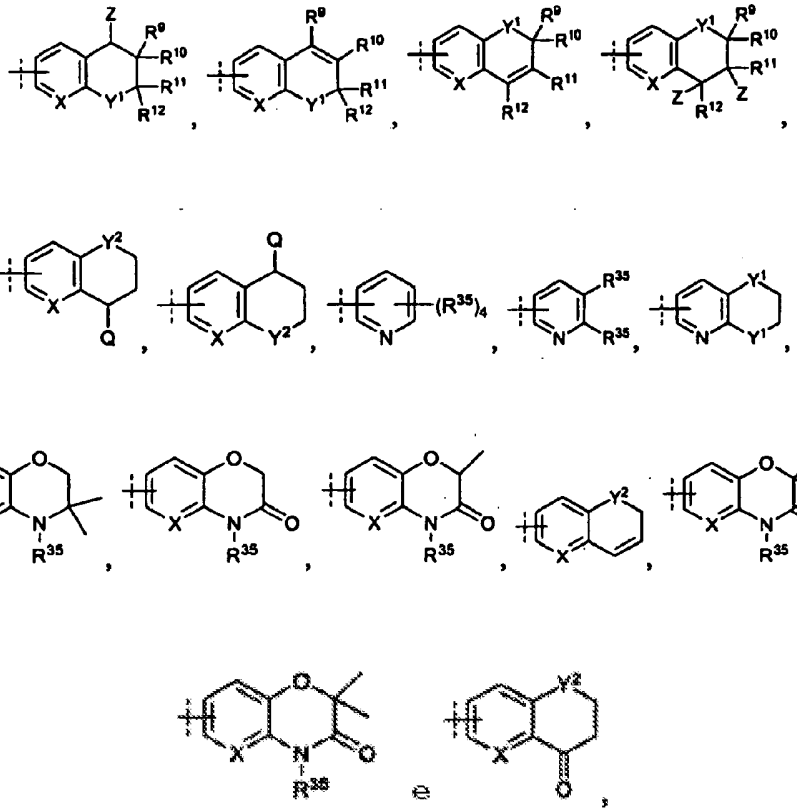
em que um grupo protetor pode ser um grupo protetor de amino que é formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benzilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetanossulfonilo, tritilo, tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ou nitro-veratriloxi-carbonilo;

ou um grupo protetor de hidroxilo no qual o grupo hidroxilo é acilado ou alquilado para formar um éter de benzilo, éter de tritilo, éter de alquilo, éter de tetra-hidropiranilo, éter de trialquil-sililo ou éter de alilo;

em que, para R^2 e R^4, cada um dos referidos heteroarilos opcionalmente substituídos,

independentemente entre si, é selecionado do grupo que consiste em:





em que:

p é um inteiro desde um até três;

cada --- representa independentemente uma ligação simples ou uma ligação dupla;

R^{35} é hidrogénio ou R^{8};

X é selecionado do grupo que consiste em CH, N e N-O;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S e NH;

cada Y^{1} é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2, $SONR^{36}$, NH e NR^{37};

cada Y^{2} é selecionado independentemente do grupo que consiste em CH, CH_2, O, S, N, NH e NR^{37};

R^{36} é hidrogénio ou alquilo;

R^{37} é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um pró-grupo selecionado do grupo que consiste em arilo, arilalquilo, heteroarilo, R^{a}, R^{b}-

CR^aR^b-O-C(O)R^8, -CR^aR^b-O-PO(OR^8)$_2$, -CH_2-O-PO(OR^8)$_2$, -CH_2-PO(OR^8)$_2$, -C(O)-CR^aR^b-N(CH_3)$_2$, -CR^aR^b-O-C(O)-CR^aR^b-N(CH_3)$_2$, -C(O)R^8, -C(O)CF_3 e -C(O)-NR^8-C(O)R^8;

R^{38} é selecionado do grupo que consiste em alquilo e arilo;

A é selecionado do grupo que consiste em O, NH e NR^{38};

R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, independentemente entre si, são, cada um, selecionados do grupo que consiste em alquilo, alcoxi, halogéneo, haloalcoxi, amino-alquilo e hidroxialquilo, ou, alternativamente, R^9 e R^{10} ou R^{11} e R^{12}, ou R^9 e R^{10} e R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um grupo oxo;

cada Z é selecionado do grupo que consiste em hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster e carbamato;

Q é selecionado do grupo que consiste em -OH, -OR^a, -NR^cR^c, -NR^{39}-CHR-R^b, -NR^{39}-(CH_2)$_m$-R^b e -NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c;

R^{39} e R^{40} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo e NHR^8;

com as condições seguintes:

(1) quando R^2 for um fenilo substituído, então R^5 será diferente de ciano;

(2) quando R^2 e R^4 forem, cada um independentemente, um indolo substituído ou não substituído, então R^2 e R^4 estarão ligados ao restante da molécula via um átomo de carbono de anel; e

(3) o composto não é nenhum dos seguintes:

N2,N4-bis(3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R092788);

N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R067962);

N2,N4-bis(2,5-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R067963);
N2,N4-bis(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R067964);
N2,N4-bis(2,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina (R070791);
N2,N4-bis(3-bromofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (R008958); ou
N2,N4-bis[(3-cloro-4-metoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina.

2. Composto da reivindicação 1, em que R^2 é selecionado do grupo que consiste em benzodioxanilo, 1,4-benzodioxan-(5 ou 6)-ilo, benzodioxolilo, 1,3-benzodioxol-(4 ou 5)-ilo, benzoxazinilo, 1,4-benzoxazin-(5, 6, 7 ou 8)-ilo, benzoxazolilo, 1,3-benzoxazol-(4, 5, 6 ou 7)-ilo, benzopiranilo, benzopiran-(5, 6, 7 ou 8)-ilo, 1,4-benzoxazinil-2-ona, 1,4-benzoxazin-(5, 6, 7 ou 8)-il-2-ona, 2H-1,4-benzoxazinil-3(4H)-ona, 2H-1,4-benzoxazin-(5, 6, 7 ou 8)-il-3(4H)-ona, 2H-1,3-benzoxazinil-2,4(3H)-diona, 2H-1,3-benzoxazin-(5, 6, 7 ou 8)-il-2,4(3H)-diona, benzoxazolil-2-ona, benzoxazol-(4, 5, 6 ou 7)-il-2-ona, di-hidrocumarinilo, di-hidrocumarin-(5, 6, 7 ou 8)-ilo, 1,2-benzopironilo, 1,2-benzopiron-(5, 6, 7 ou 8)-ilo, benzofuranilo, benzofuran-(4, 5, 6 ou 7)-ilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]furan-(4, 5, 6 ou 7)-ilo, indolilo, indol-(4, 5, 6 ou 7)-ilo, em que cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^8 iguais ou diferentes, em que R^8 é como definido na reivindicação 1.

3. Composto da reivindicação 1, em que um ou ambos os R^2 e R^4 são cada, independentemente entre si, um heteroarilo

opcionalmente substituído como definido na reivindicação 1.

4. Composto da reivindicação 3, em que R^2 e R^4 são iguais.

5. Composto da reivindicação 3, em que cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, R^d, $-NR^cR^c$, $-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-C(O)NR^eR^c$, $-(CH_2)m-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_m-C(O)OR^d$ e $-(CH_2)_m-OR^d$, em que *m*, R^c e R^d são como definidos na reivindicação 1.

6. Composto da reivindicação 5, em que cada *m* é um.

7. Composto da reivindicação 1, em que R^2 é um heteroarilo opcionalmente substituído que está ligado ao restante da molécula *via* um átomo de carbono do anel.

8. Composto da reivindicação 1, em que R^4 é um heteroarilo opcionalmente substituído que está ligado ao restante da molécula *via* um átomo de carbono do anel.

9. Composto da reivindicação 1, em que um ou ambos os R^2 e R^4 são, independentemente entre si, um fenilo substituído com um, dois ou três grupos R^8, em que R^8 é como definido na reivindicação 1.

10. Composto da reivindicação 9, em que R^2 e R^4 são, cada um, fenilos substituídos iguais ou diferentes.

11. Composto da reivindicação 9, em que p fenilo está monossubstituído.

12. Composto da reivindicação 11, em que o R^4 fenilo está substituído na posição *orto*, *meta* ou *para*.

13. Composto da reivindicação 12, em que R^8 é selecionado do grupo que consiste em (C1-C10) alquilo, (C1-C10) alquilo ramificado, $-OR^d$, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, em que *m*, R^a, R^c e R^d são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto da reivindicação 9, em que o fenilo está dissubstituído.

15. Composto da reivindicação 14, em que os substituintes R^8 estão posicionados 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 3,4; ou 3,5.

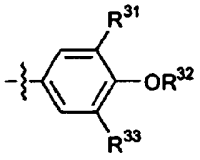
16. Composto da reivindicação 14, em que cada R^8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em (C1-C10) alquilo, (C1-C10) alquilo ramificado, $-OR^a$ opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, em que *m*, R^a, R^b e R^c são como definidos na reivindicação 1.

17. Composto da reivindicação 9, em que o fenilo está trissubstituído.

18. Composto da reivindicação 17, em que os substituintes R^8 estão posicionados 2,3,4; 2,3,5; 2,3,6; 2,4,5; 2,4,6; 2,5,6; ou 3,4,5.

19. Composto da reivindicação 18, em que cada R^8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em (C1-C10) alquilo, (C1-C10) alquilo ramificado, $-OR^a$ opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, em que *m*, R^a, R^b e R^c são como definidos na reivindicação 1.

20. Composto da reivindicação 17, em que o fenilo tem a fórmula:

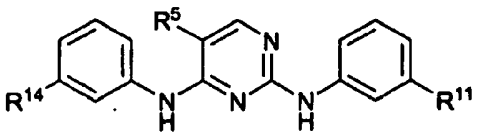


em que:

R^{31} é metilo ou (C1-C6) alquilo; R^{32} é hidrogénio, metilo ou (C1-C6) alquilo; e R^{33} é um grupo halo.

21. Composto da reivindicação 10, em que R^2 e R^4 são iguais.

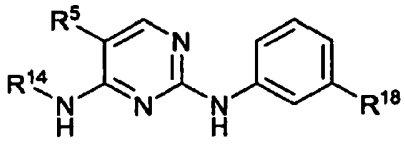
22. Composto da reivindicação 1 que tem uma estrutura de acordo com a fórmula (Ib):



e respetivos sais, hidratos, solvatos, e N-óxidos, em que R^{11} e R^{14} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidroxi, (C1-C6)

alcoxi e $-NR^cR^c$; e R^5 e R^c são como definidos na reivindicação 1.

23. Composto da reivindicação 1 que tem uma estrutura de acordo com a fórmula (Ic):



e respetivos sais, hidratos, solvatos, e N-óxidos, em que:

R^{14} é fenilo substituído com desde 1 até 3 dos grupos R^8 iguais ou diferentes ou heteroarilo de 5-14 membros opcionalmente substituído como definido para R^4 na reivindicação 1;

R^5 é como definido na reivindicação 1; e

R^{18} é $-O(CH_2)_m-R^b$, em que *m* e R^b são como definidos na reivindicação 1.

24. Composto da reivindicação 23, em que R^{14} é um heteroarilo opcionalmente substituído.

25. Composto da reivindicação 23, em que R^{18} é $-O-CH_2-C(O)-NHCH_3$.

26. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-25, em que R^5 é selecionado do grupo que consiste em fluoro, $-CF^3$ e $-OCF^3$.

27. Composto da reivindicação 26, em que R^5 é fluoro.

28. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-27 que inibe a desgranulação de mastócitos ou basófilos com um IC_{50} de cerca de 20 μM ou menos, medido num ensaio *in vitro*.

29. N2,N4-bis(3-Hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidino-diamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

30. N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino) carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

31. N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

32. N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

33. N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

34. N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-metilaminocarbonilmetileno-oxifenil)-2,4-pirimidinodiamina e respetivos sais, hidratos, solvatos, e/ou N-óxidos.

35. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, ou N-óxido, e um transportador, diluente e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

36. Composição da reivindicação 35, em que o composto está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

37. Composição da reivindicação 36, em que te sal é um sal cloridrato, um sal hidrogenossulfato, um sal sulfato, um sal fosfato, um sal alcanossulfonato, um sal metanossulfonato, um sal etanossulfonato ou um sal p-toluenossulfonato.

38. Composição de qualquer uma das reivindicações 35 até 37, que também compreende um segundo composto ativo.

39. Composição da reivindicação 38, em que o segundo composto ativo é selecionado de esteroides, estabilizadores membranares, inibidores de 5LO, inibidores da síntese e recetores de leucotrienos, inibidores da mudança de isotipos de IgE ou da síntese de IgE, mudança de isotipos de IgG ou síntese de IgG, β-agonistas, inibidores de triptase, aspirina, inibidores da COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxan, inibidores de PD4, inibidores de p38, inibidores de PDE4 e anti-histamínicos.

40. Método de inibição da desgranulação de uma célula *in vitro*, que compreende contactar uma célula capaz de sofrer desgranulação com uma quantidade de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou

um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido, eficaz para inibir a desgranulação da célula.

41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido, para inibir a desgranulação de uma célula, num animal, capaz de sofrer desgranulação.

42. Método da reivindicação 40, em que a célula é um mastócito, basófilo, neutrófilo ou eosinófilo humano.

43. Composto da reivindicação 41, em que a célula é um mastócito, basófilo, neutrófilo ou eosinófilo humano.

44. Método de inibição de uma Syk quinase *in vitro,* que compreende o passo de contactar uma Syk quinase ou um respetivo fragmento ativo com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido.

45. Método da reivindicação 44, que é praticado com uma Syk quinase isolada ou recombinante ou uma célula ou população de células que expressa uma Syk quinase endógena ou recombinante.

46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido, para inibir uma Syk quinase.

47. Método de inibição de uma cascata de transdução do sinal de recetores Fc *in vitro,* que compreende o passo de contactar uma célula compreendendo um recetor Fc

possuindo um homodímero gama com uma quantidade de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido, eficaz para inibir a sua cascata de transdução do sinal.

48. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido, para inibir uma cascata de transdução do sinal de recetores Fc.

49. Método da reivindicação 47, em que o recetor Fc é selecionado de FcαRI, FcγRI, FcγRIII e FcεRI.

50. Composto da reivindicação 48, em que o recetor Fc é selecionado de FcαRI, FcγRI, FcγRIII e FcεRI.

51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido para o tratamento num animal de uma doença **caraterizada**, causada ou associada a desgranulação de mastócitos ou basófilos.

52. Composto da reivindicação 51, em que o animal é um humano.

53. Composto da reivindicação 52, em que a doença é selecionada de doenças alérgicas, formação de cicatrizes de baixo grau, doenças associadas a destruição de tecidos, doenças associadas a inflamação de tecidos, inflamação e formação de cicatrizes.

54. Composto da reivindicação 53, em que a doença alérgica é selecionada de conjuntivite, rinite, asma, dermatite atópica e alergias alimentares.

55. Composto da reivindicação 53, em que a formação de cicatrizes de baixo grau é selecionada de escleroderma, fibrose aumentada, queloides, cicatrizes pós-cirúrgicas, fibrose pulmonar, espasmos vasculares, enxaqueca, lesão de reperfusão e pós-enfarte do miocárdio.

56. Composto da reivindicação 53, em que a doença associada a destruição de tecidos é selecionada de COPD, cardiobronquite e pós-enfarte do miocárdio.

57. Composto da reivindicação 53, em que a doença associada a inflamação de tecidos é selecionada de intestino irritável, cólon espástico e doença inflamatória do cólon.

58. Composto de qualquer uma das reivindicações 53 até 57, em que o composto é N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

59. Composto de qualquer uma das reivindicações 53 até 57, em que o composto é N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

60. Composto da reivindicação 51, em que a doença é uma reação anafilática ou de hipersensibilidade.

61. Composto da reivindicação 51, em que a doença é asma.

62. Composto da reivindicação 60 ou 61, em que o composto é N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

63. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34 e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato, e/ou N-óxido na preparação de um medicamento para o tratamento num animal de uma doença **caraterizada**, causada ou associada a desgranulação de mastócitos ou basófilos.

64. Utilização da reivindicação 63, em que o animal é um humano.

65. Utilização da reivindicação 64, em que a doença é selecionada de doenças alérgicas, formação de cicatrizes de baixo grau, doenças associadas a destruição de tecidos, doenças associadas a inflamação de tecidos, inflamação e formação de cicatrizes.

66. Utilização da reivindicação 65, em que a doença alérgica é selecionada de conjuntivite, rinite, asma, dermatite atópica e alergias alimentares.

67. Utilização da reivindicação 65, em que a formação de cicatrizes de baixo grau é selecionada de escleroderma, fibrose aumentada, queloides, cicatrizes pós-cirúrgicas, fibrose pulmonar, espasmos vasculares,

enxaqueca, lesão de reperfusão e pós-enfarte do miocárdio.

68. Utilização da reivindicação 65, em que a doença associada a destruição de tecidos é selecionada de COPD, cardiobronquite e pós-enfarte do miocárdio.

69. Utilização da reivindicação 65, em que a doença associada a inflamação de tecidos é selecionada de intestino irritável, cólon espástico e doença inflamatória do cólon.

70. Utilização de qualquer uma das reivindicações 65 até 69, em que o composto é N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

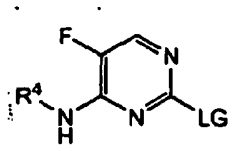
71. Utilização de qualquer uma das reivindicações 65 até 69, em que o composto é N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-oxifenil]-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

72. Utilização da reivindicação 63, em que a doença é uma reação anafilática ou de hipersensibilidade.

73. Utilização da reivindicação 63, em que a doença é asma.

74. Utilização da reivindicação 72 ou 73, em que o composto é N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno-oxi)fenil]-2,4-pirimidinodiamina e/ou um respetivo sal, hidrato, solvato e/ou N-óxido.

75. Composto 4-pirimidinoamina de acordo com a fórmula estrutural (IIIA):



(IIIA)

e respetivos sais, hidratos, solvatos, e N-óxidos, em que:

R^4 é como definido na reivindicação 1; e

LG é um grupo abandonante selecionado do grupo que consiste em halo, metanossulfoniloxi, trifluoro-metanossulfoniloxi, p-toluenossulfoniloxi, benzenossulfoniloxi ou metanitrobenzenossulfonil-oxi.

76. Composto da reivindicação 75, em que LG é cloro.

77. Composto da reivindicação 75, em que LG é cloro e R^4 é fenilo monossubstituído na posição 3 com $-OR^d$, em que R^d é como definido na reivindicação 1.

78. Composto da reivindicação 77, em que R^d é hidrogénio, acetilo, etilo, butilo, hexilo, trifluorometilo ou benzilo.

79. Composto da reivindicação 78, que é selecionado do grupo que consiste em 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2-Cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinoamina, e 2-cloro-N4-(3-benziloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina.

80. Composto da reivindicação 75, que é 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina.

81. Composto da reivindicação 75, em que LG é cloro e R^4 é fenilo dissubstituído nas posições 3,4 ou 3,5 com grupos R^8 iguais ou diferentes.

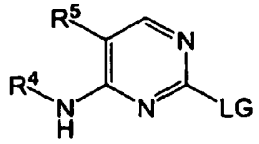
82. Composto da reivindicação 81, que é selecionado do grupo que consiste em 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluoro-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2-cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina, N4-(3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-*iso*-propilaminometileno)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metilamino-carbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinoamina, 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometileno)-4-metoxifenil]-4-pirimidinoamina, N4-(3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-*iso*-propilaminometileno)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinoamina, 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinoamina, 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidino-amina, 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxicarbonil-metileno-oxifenil)-4-pirimidinoamina, e 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina.

83. Composto da reivindicação 75, em que LG é cloro e R^4 é fenilo trissubstituído nas posições 2,3,4, 2,3,5 ou 3,4,5 com grupos R^8 iguais ou diferentes.

84. Composto da reivindicação 83, que é 2-cloro-N4-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinoamina.

85. Método de preparação de um composto 2,4-pirimidinodiamina, que compreende contactar uma 4-amino-pirimidina de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 até 84 com uma amina de fórmula H_2N-R^2, em que R^2 é como definido na reivindicação 1 e está opcionalmente protegido, sob condições em que a amina e 4-aminopirimidina reagem para dar origem a um composto 2,4-pirimidinodiamina.

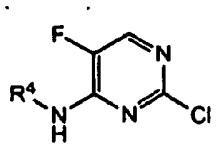
86. Método de preparação de um composto 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a reivindicação 1, que compreende contactar uma 4-aminopirimidina de acordo com a fórmula estrutural (III):



(III)

e respetivos sais, hidratos, solvatos, e N-óxidos, em que R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1 e LG é um grupo abandonante, com uma amina de fórmula H_2N-R^2, em que R^2 é como definido na reivindicação 1, sob condições em que a amina e 4-aminopirimidinoamina reagem para dar origem a um composto 2,4-pirimidinodiamina de acordo com a reivindicação 1.

87. Método de preparação de um composto de acordo com a fórmula estrutural (VI):

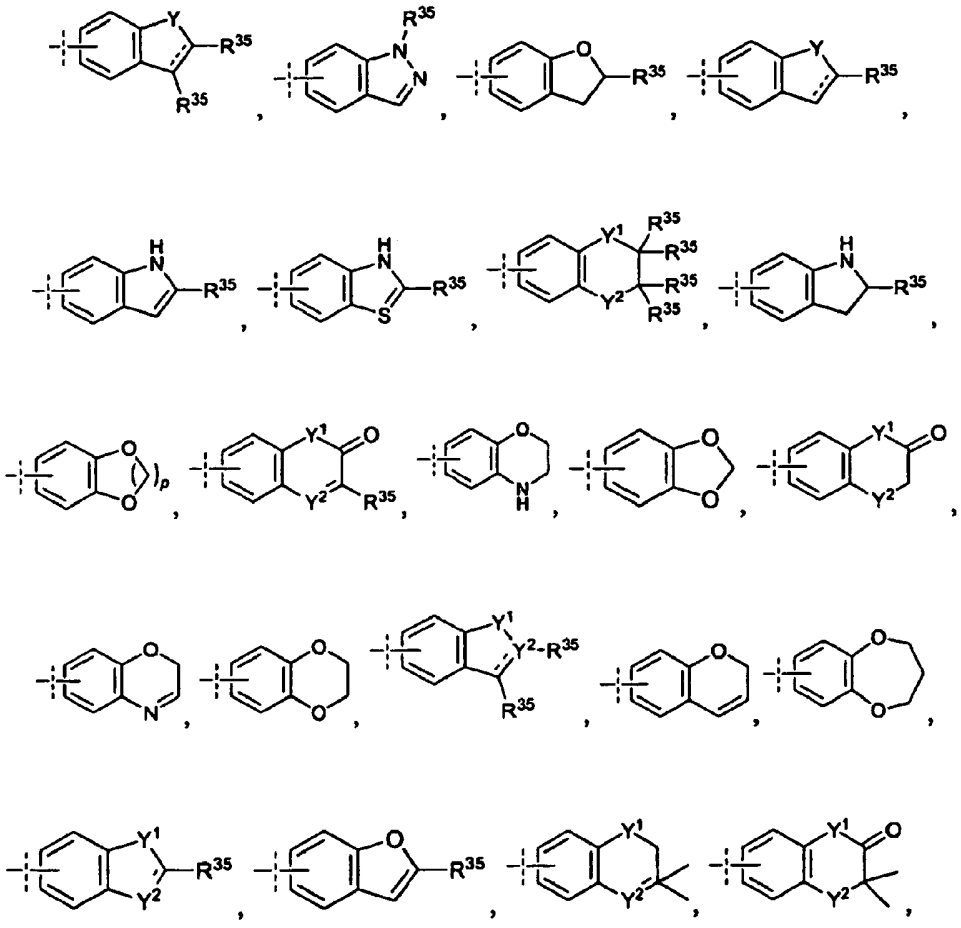


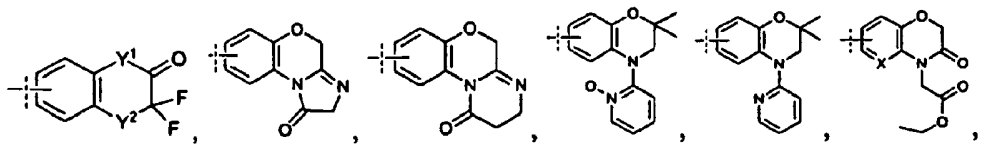
(VI)

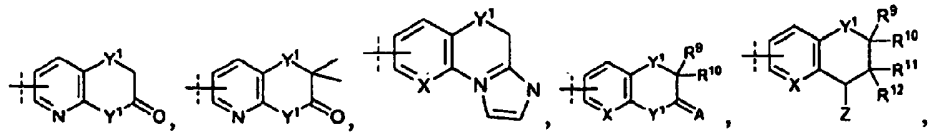
e respetivos sais, hidratos, solvatos, e N-óxidos:

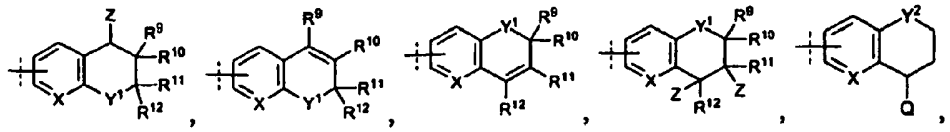
que compreende contactar 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina com uma amina de fórmula H_2N-R^4 sob condições para dar origem a um composto de acordo com a fórmula estrutural (VI), em que:

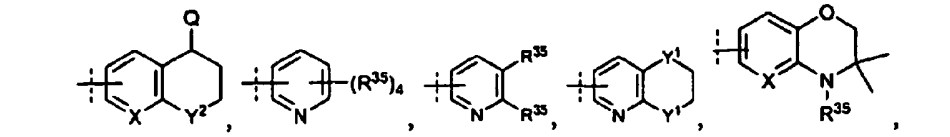
R^4 é um heteroarilo de 5-15 membros selecionado do grupo que consiste em:

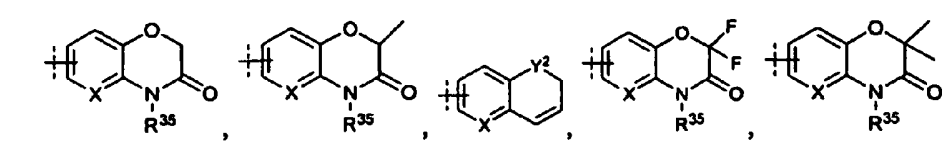




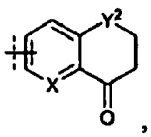








e



em que:

p é um inteiro desde um até três;

cada --- representa independentemente uma ligação simples ou uma ligação dupla;

R^{35} é hidrogénio ou R^{8}, em que R^{8} é como definido na Reivindicação 1;

X é selecionado do grupo que consiste em CH, N e N-O;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S e NH;
cada Y^1 é selecionado independentemente do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2, $SONR^{36}$, NH e NR^{37};
cada Y^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em CH, CH_2, O, S, N, NH e NR^{37};
R^{36} é hidrogénio ou alquilo;
R^{37} é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um pró-grupo selecionado do grupo que consiste em arilo, arilalquilo, heteroarilo, R^a, R^b-CR^aR^b-O-C(O)R^8, $-CR^aR^b$-O-PO$(OR^8)_2$, $-CH_2$-O-PO$(OR^8)_2$, $-CH_2$-PO$(OR^8)_2$, $-C(O)-CR^aR^b-N(CH_3)_2$, $-CR^aR^b$-O-C(O)-$CR^aR^b-N(CH_3)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)CF_3$ e $-C(O)-NR^8-C(O)R^8$;
R^{38} é selecionado do grupo que consiste em alquilo e arilo;
A é selecionado do grupo que consiste em O, NH e NR^{38};
R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, independentemente entre si, são, cada um, selecionados do grupo que consiste em alquilo, alcoxi, halogéneo, haloalcoxi, amino-alquilo e hidroxialquilo, ou, alternativamente, R^9 e R^{10} ou R^{11} e R^{12}, ou R^9 e R^{10} e R^{11} e R^{12} são tomados em conjunto para formar um grupo oxo;
cada Z é selecionado do grupo que consiste em hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster e carbamato;
Q é selecionado do grupo que consiste em -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^c$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_m-R^b$ e $-NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$;
R^{39} e R^{40} são, cada um independentemente entre si, selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo e NHR^8; e
R^8 é selecionado do grupo que consiste em R^e, R^b, R^E substituídos com um ou mais dos grupos R^a ou R^b

iguais ou diferentes, $-OR^a$ substituído com um ou mais dos R^a ou R^b iguais ou diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ e $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

cada R^a é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) ciclo-alquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada R^b é um grupo adequado selecionado independentemente do grupo que consiste em =O, $-OR^d$, (C1-C3) haloalquiloxi, $-OCF_3$, =S, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halogéneo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^c=R^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ e $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c é independentemente um grupo protetor ou R^a, ou, alternativamente, dois R^c são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um ciclo-heteroalquilo ou heteroarilo de 5 até 8 membros que pode opcionalmente incluir um ou mais dos heteroátomos adicionais iguais ou diferentes e que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais dos grupos R^a iguais ou diferentes;

cada R^a é independentemente um grupo protetor ou R^a;

cada R^c é selecionado independentemente do grupo que consiste em (C1-C6) alquilo, (C3-C8) ciclo-alquilo, ciclo-hexilo, (C4-C11) cicloalquilalquilo, (C5-C10) arilo, fenilo, (C6-C16) arilalquilo, benzilo, heteroalquilo de 2-6 membros, ciclo-heteroalquilo de 3-8 membros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, ciclo-heteroalquilalquilo de 4-11 membros, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilalquilo de 6-16 membros;

cada m é independentemente um inteiro desde 1 até 3; e

cada n é independentemente um inteiro desde 0 até 3;

em que um grupo protetor pode ser um grupo protetor de amino que é formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benzilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetanossulfonilo, tritilo, tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ou nitro-veratriloxi-carbonilo;

ou um grupo protetor de hidroxilo no qual o grupo hidroxilo é acilado ou alquilado para formar um

éter de benzilo, éter de tritilo, éter de alquilo, éter de tetra-hidropiranilo, éter de trialquil-sililo ou éter de alilo.

Lisboa, 07 de Dezembro de 2011

FIG. 1

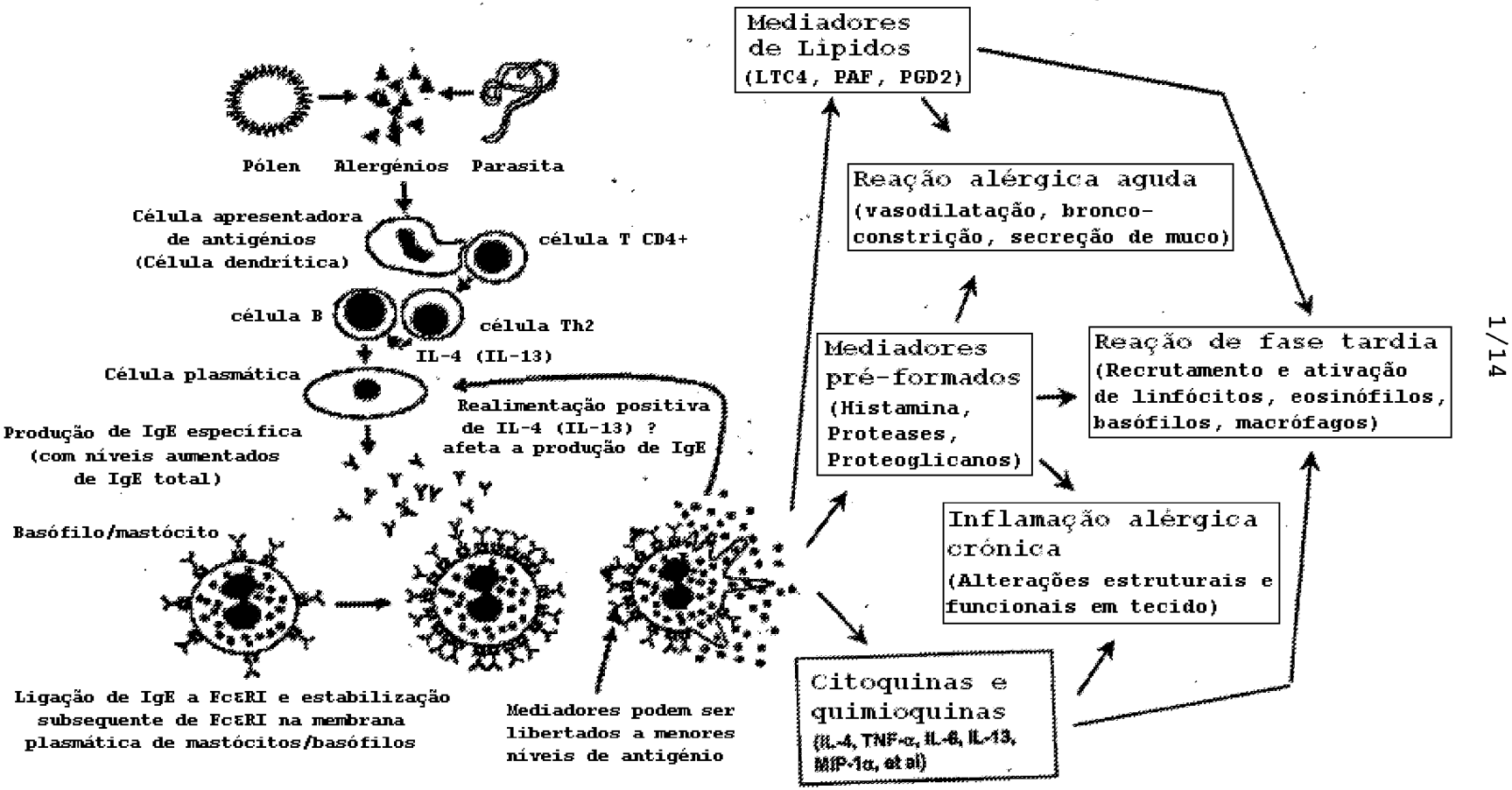

Pólen
Alergénios
Parasita
Célula apresentadora de antigénios (Célula dendrítica)
célula T CD4+
célula B
célula Th2
IL-4 (IL-13)
Célula plasmática
Produção de IgE especifica (com níveis aumentados de IgE total)
Realimentação positiva de IL-4 (IL-13) ? afeta a produção de IgE
Basófilo/mastócito
Ligação de IgE a FcεRI e estabilização subsequente de FcεRI na membrana plasmática de mastócitos/basófilos
Mediadores podem ser libertados a menores níveis de antigénio
Mediadores de Lipidos (LTC4, PAF, PGD2)
Reação alérgica aguda (vasodilatação, bronco-constrição, secreção de muco)
Mediadores pré-formados (Histamina, Proteases, Proteoglicanos)
Reação de fase tardia (Recrutamento e ativação de linfócitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos)
Inflamação alérgica crónica (Alterações estruturais e funcionais em tecido)
Citoquinas e quimioquinas (IL-4, TNF-α, IL-6, IL-13, MIP-1α, et al)

FIG. 2

Via de Sinalização de FceR1 em Mastócitos

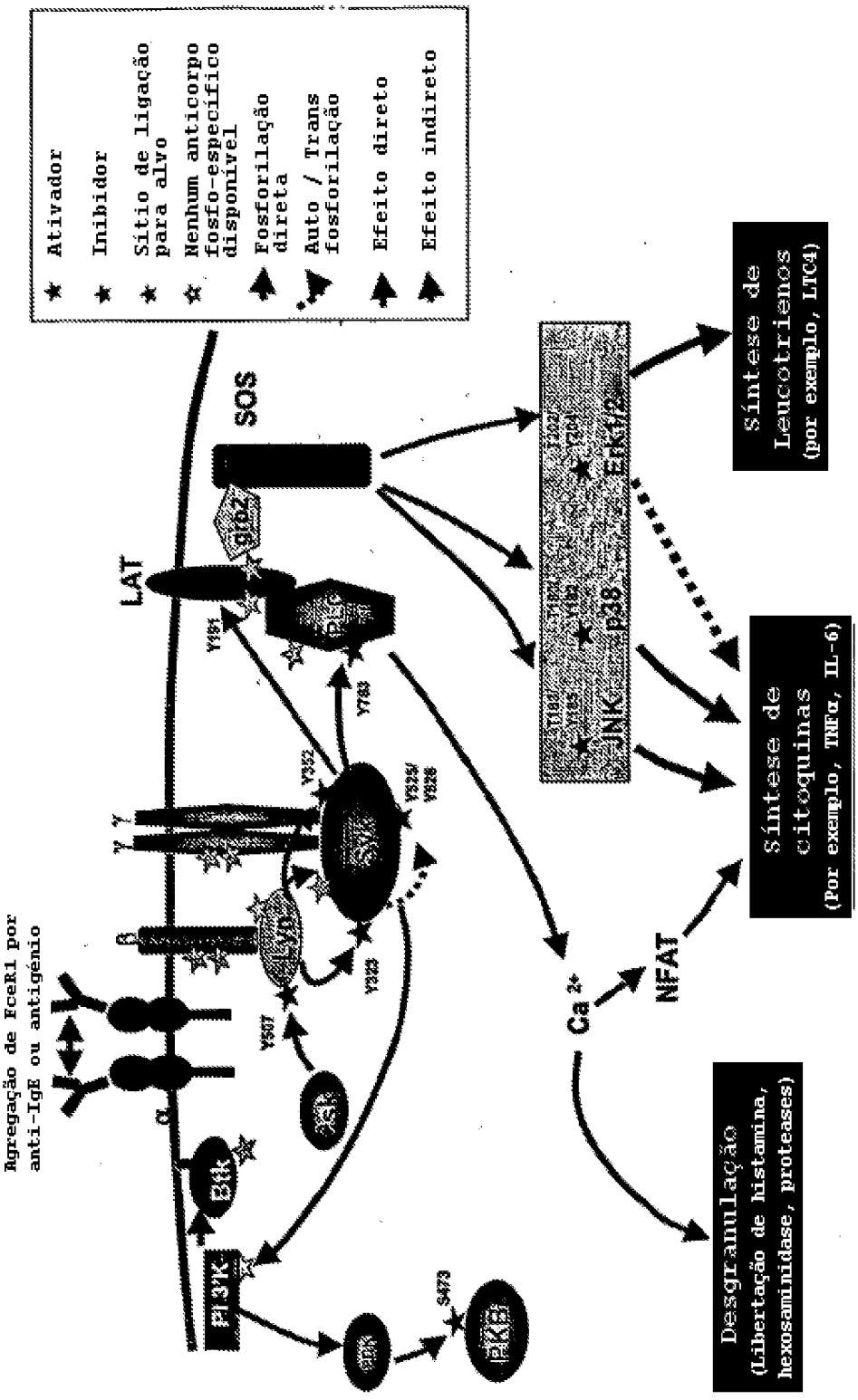


FIG. 3

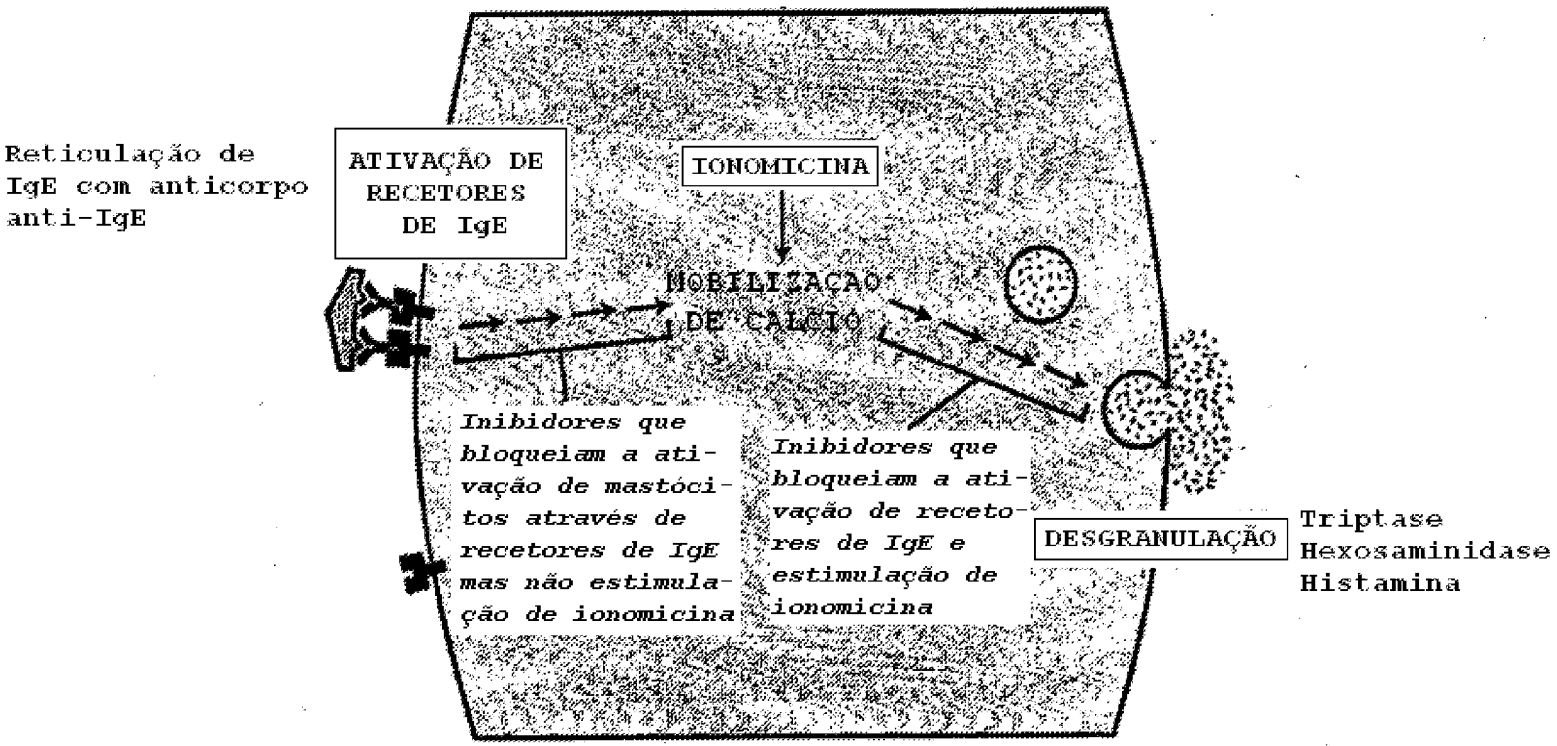

Reticulação de IgE com anticorpo anti-IgE
ATIVAÇÃO DE RECETORES DE IgE
IONOMICINA
MOBILIZAÇÃO DE CALCIO
Inibidores que bloqueiam a ativação de mastócitos através de recetores de IgE mas não estimulação de ionomicina
Inibidores que bloqueiam a ativação de recetores de IgE e estimulação de ionomicina
DESGRANULAÇÃO
Triptase
Hexosaminidase
Histamina

FIG. 4

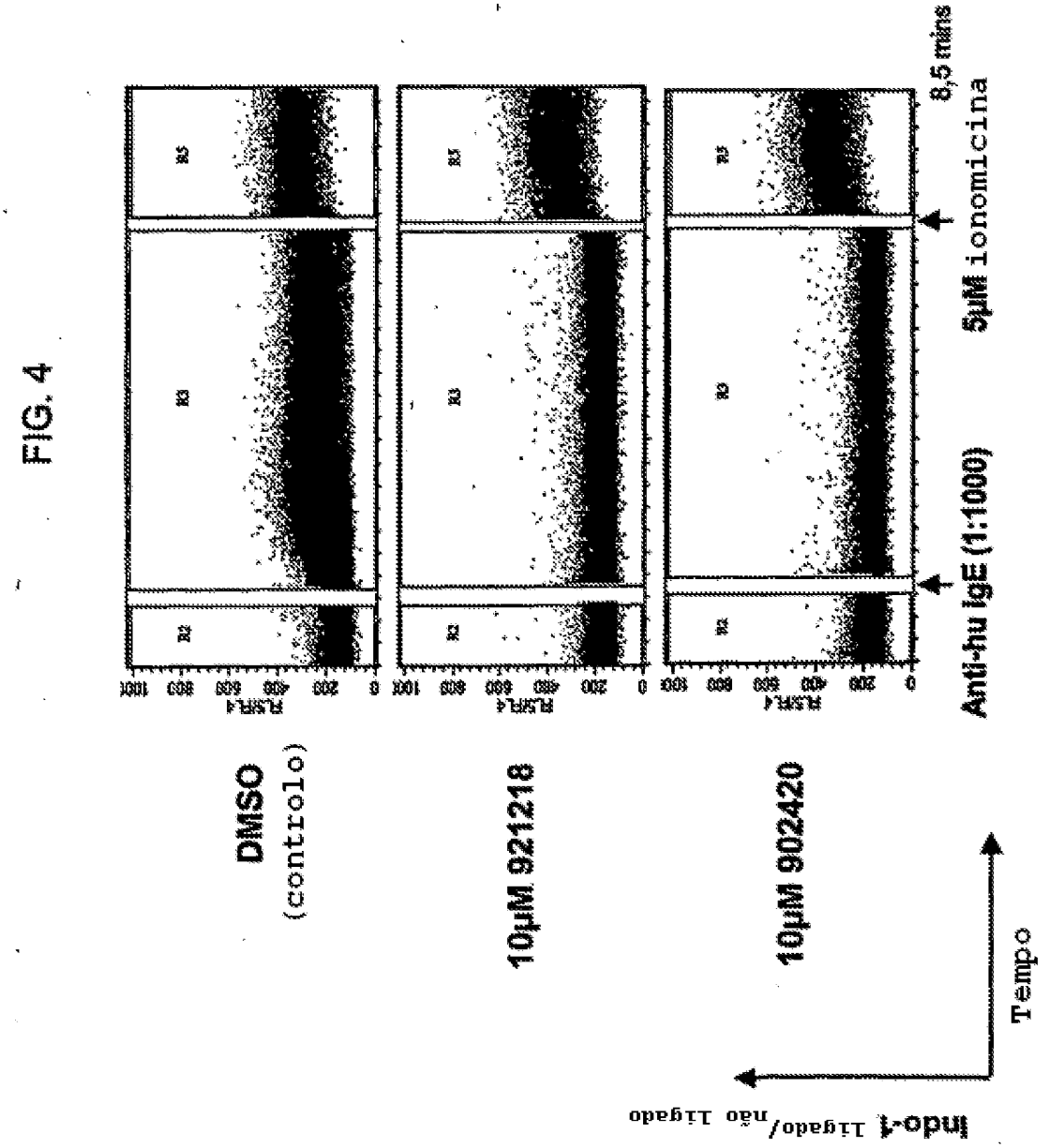

DMSO
(controlo)
10µM 921218
10µM 902420
Anti-hu IgE (1:1000)
5µM ionomicina
8,5 mins
Indo-1 ligado/não ligado
Tempo

FIG. 5

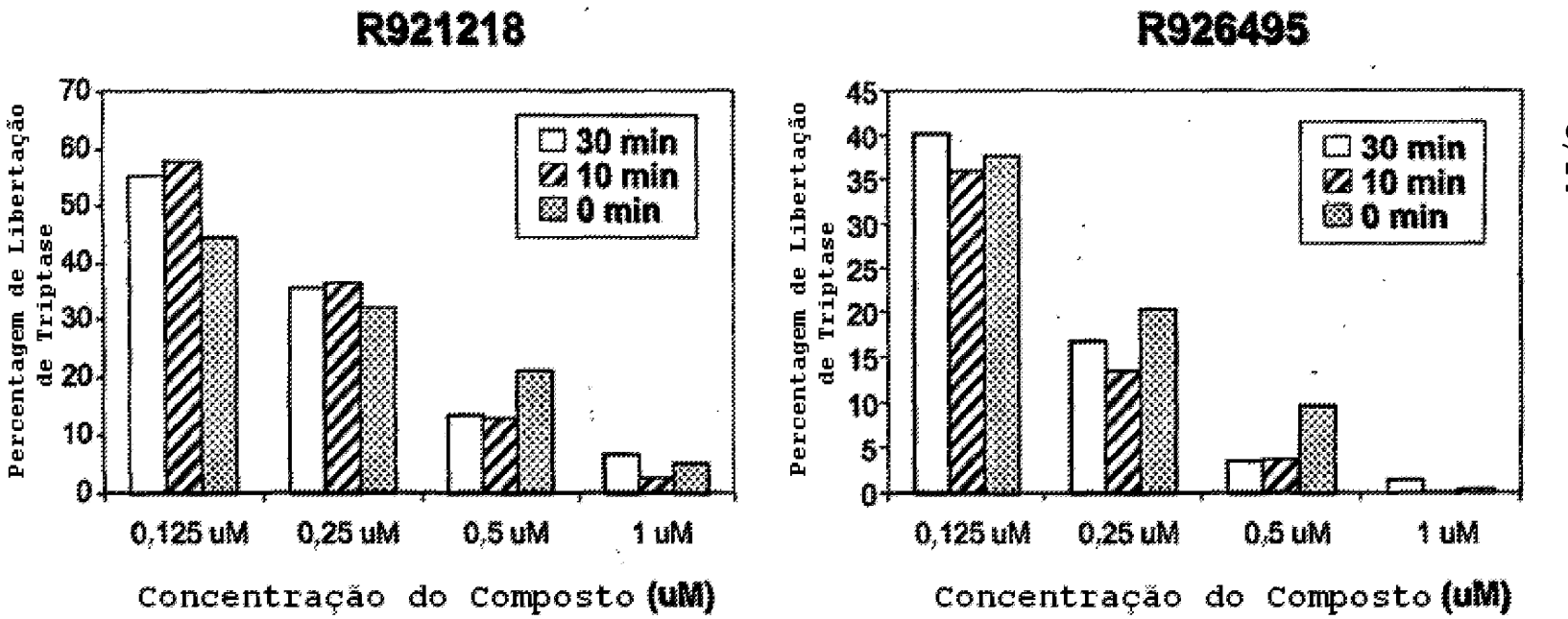

R921218
Percentagem de Libertação de Triptase
70
60
50
40
30
20
10
0
30 min
10 min
0 min
0,125 uM
0,25 uM
0,5 uM
1 uM
Concentração do Composto (uM)
R926495
Percentagem de Libertação de Triptase
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
30 min
10 min
0 min
0,125 uM
0,25 uM
0,5 uM
1 uM
Concentração do Composto (uM)

FIG. 6

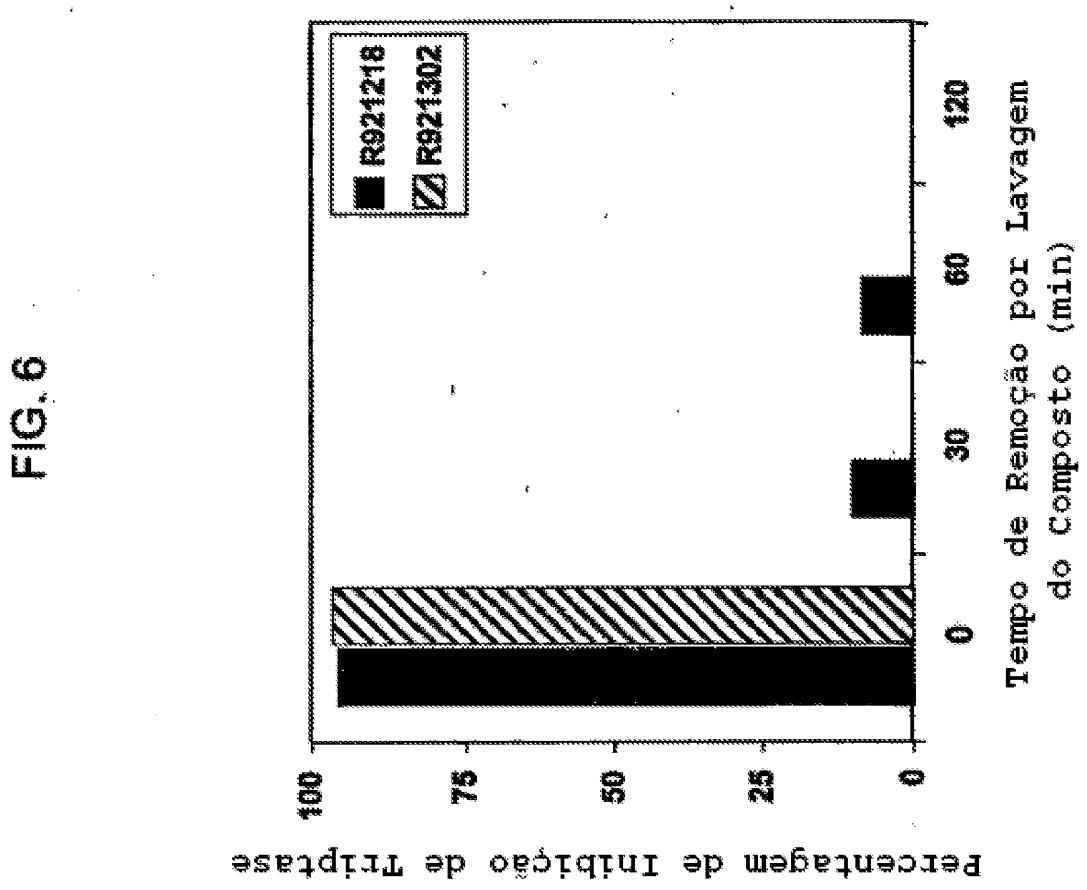

Percentagem de Inibição de Triptase
100
75
50
25
0
R921218
R921302
0
30
60
120
Tempo de Remoção por Lavagem do Composto (min)

FIG. 7

Inibição da Fosforilação de Proteínas a Jusante da Syk Quinase em Células BMMC Ativadas com Recetores Fcε

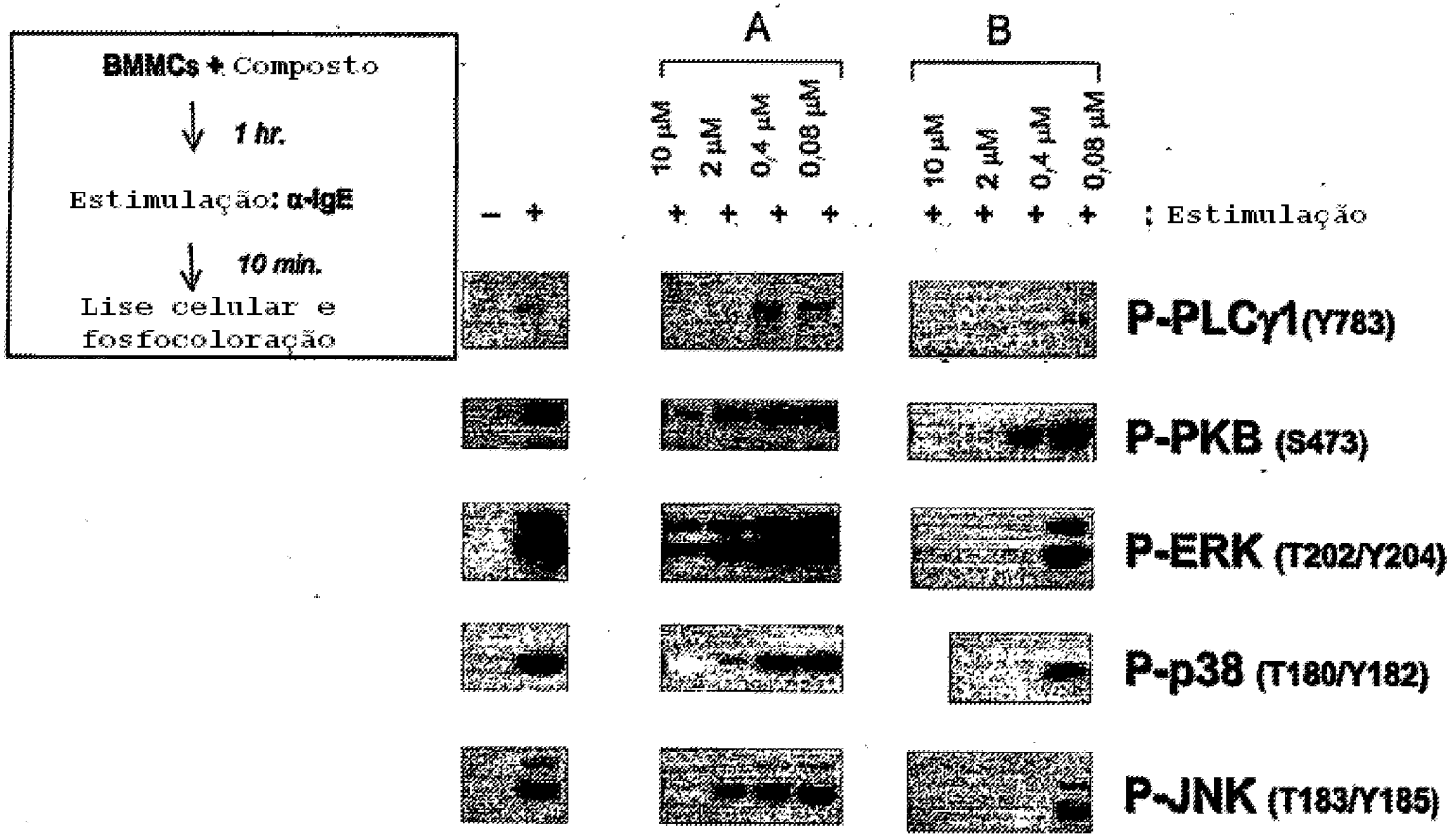
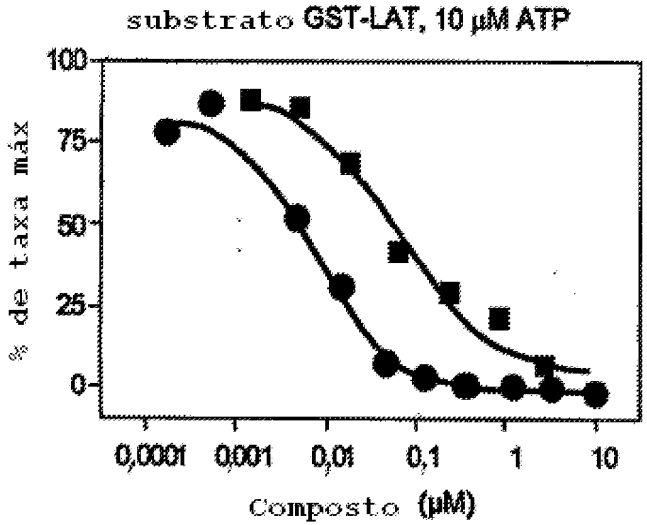


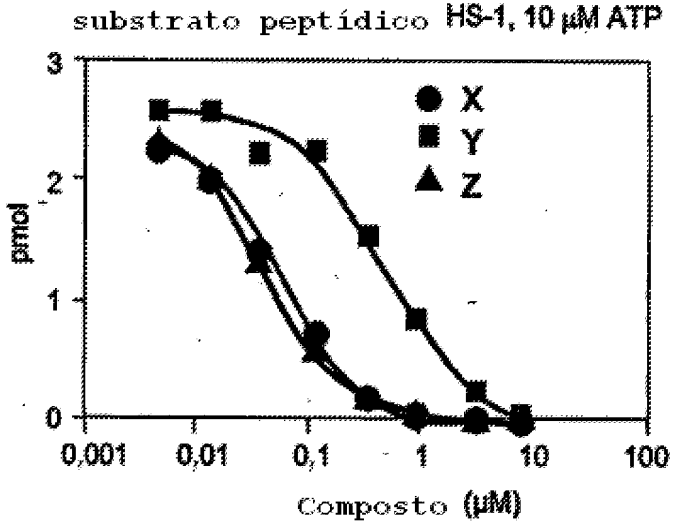
FIG. 8

Os Compostos Divulgados Inibem de Modo Potente a Atividade da Syk Quinase

Syk Quinase Humana

Ensaio de Quinases de Polarização de Fluorescência *In vitro*



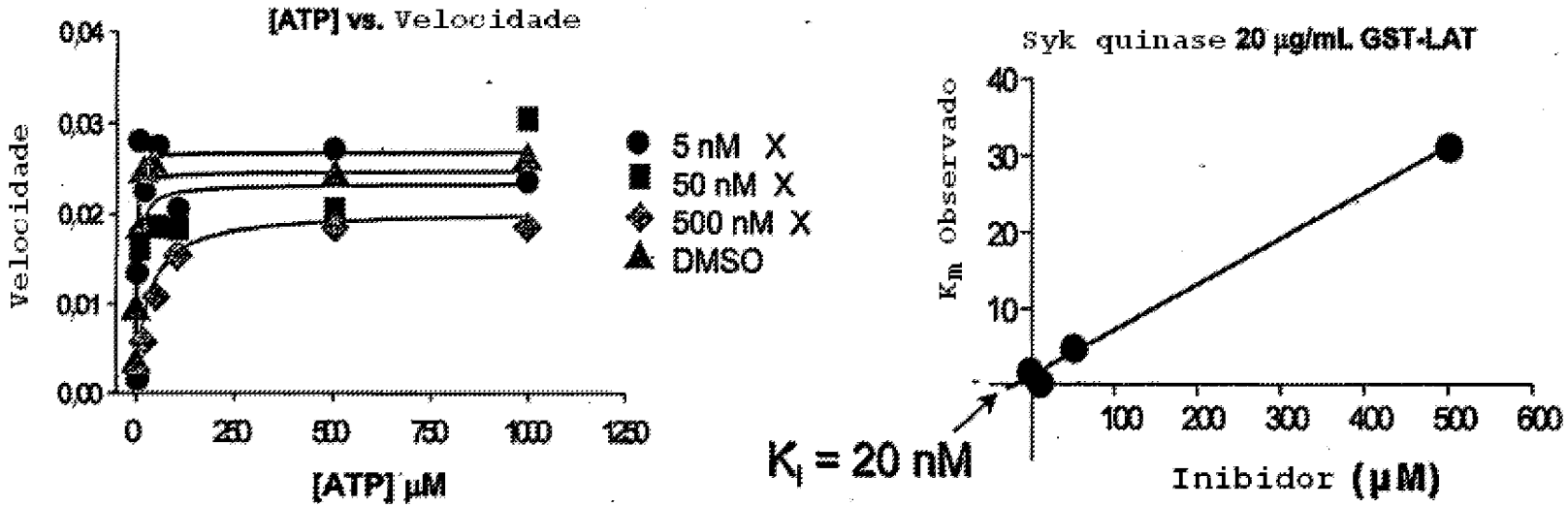


IC_{50} (nM)

	GST-LAT	HS-1
Y	200	570
X	10	62
Z	ND	43

FIG. 9

A Inibição por Composto da Syk é Competitiva para ATP



	DMSO	5 nM X	50 nM X	500 nM X
V_{max}	,025	0,027	,023	0,020
K_m	1,54	0,79	4,5	31

CHMC: Mastócitos Humanos Cultivados

FIG. 10

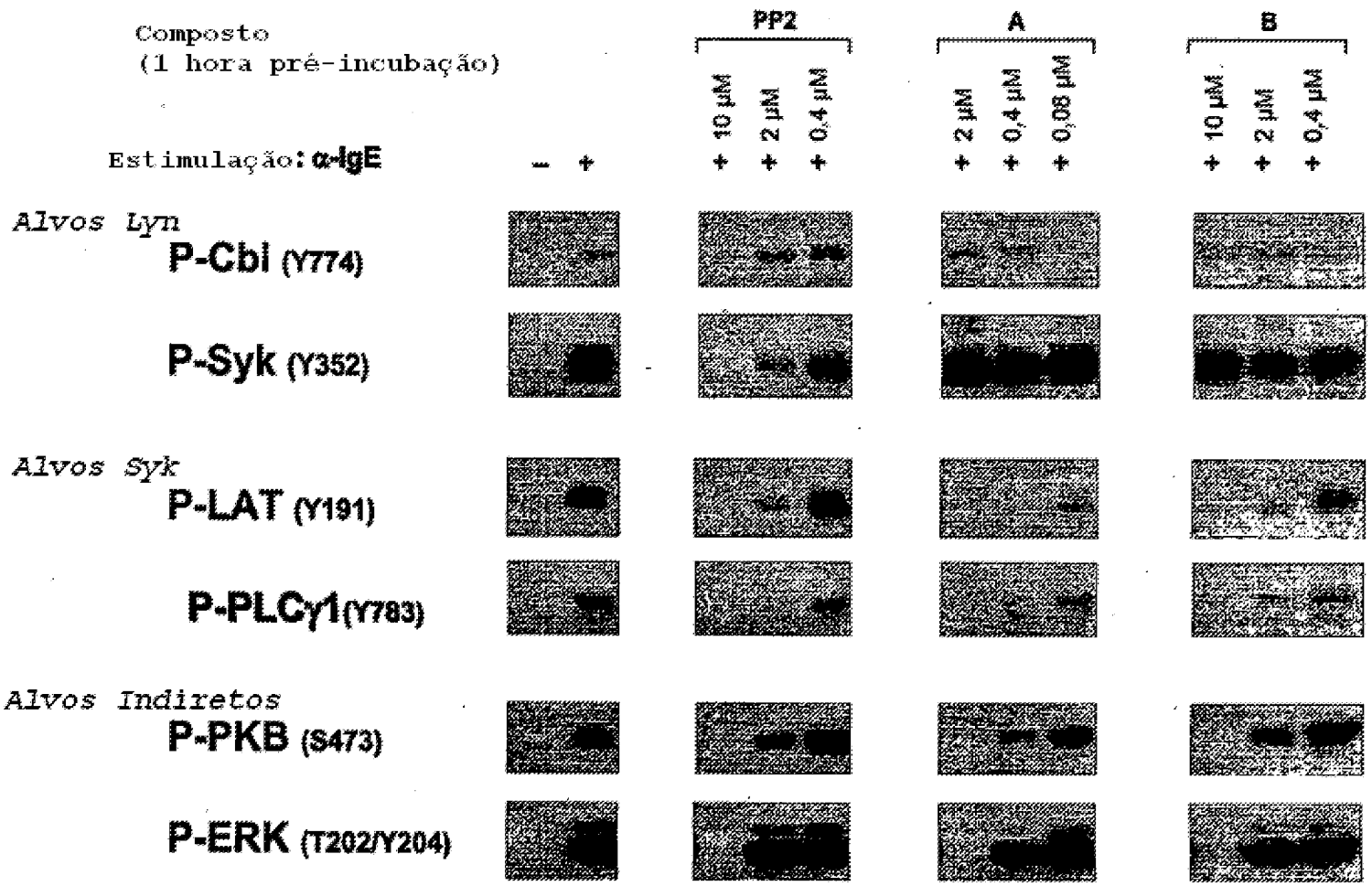


FIG. 11A

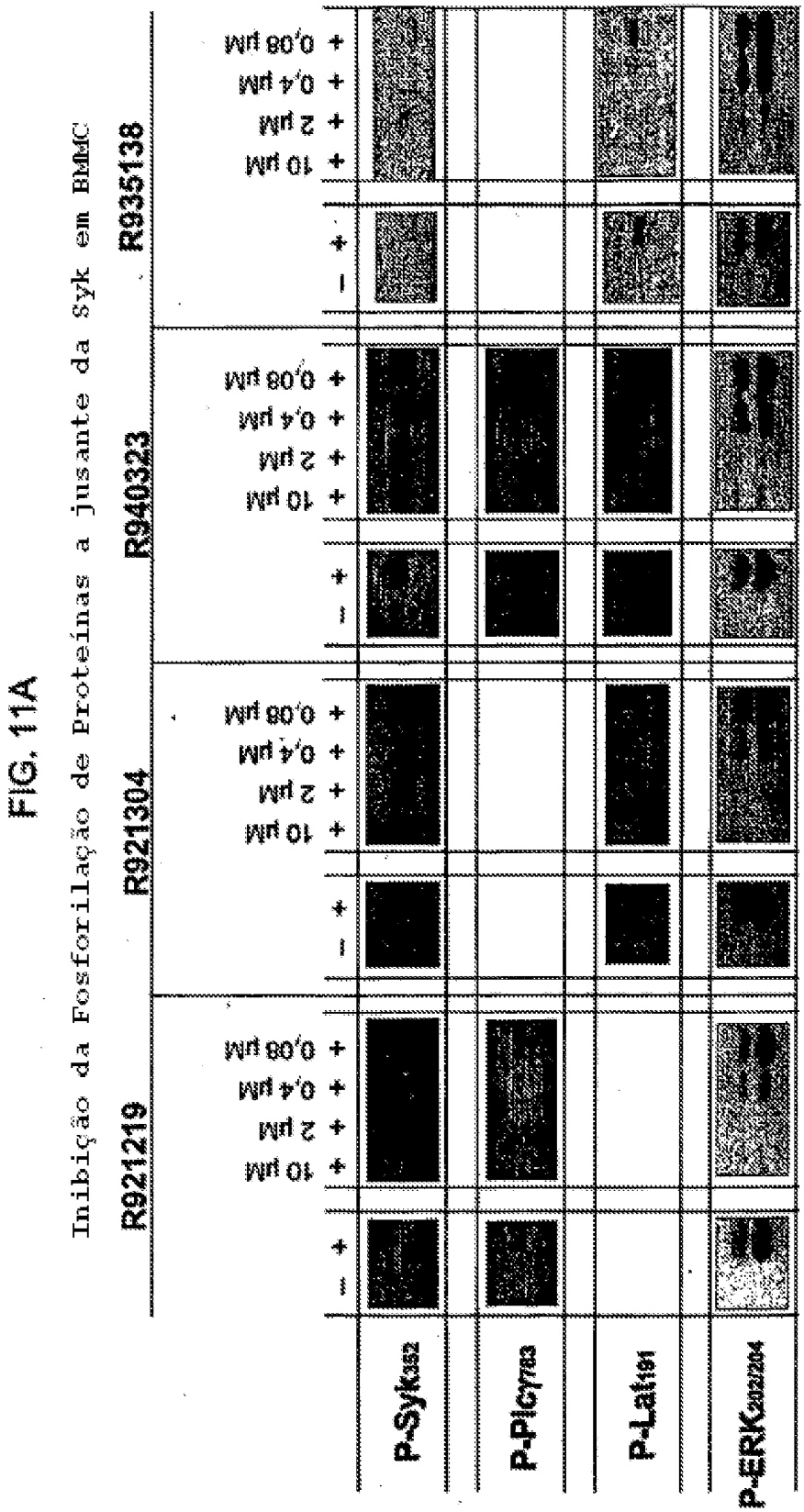

Inibição da Fosforilação de Proteínas a jusante da Syk em BMMC
R921219
R921304
R940323
R935138
- + 10 µM + 2 µM + 0,4 µM + 0,08 µM
P-Syk352
P-Plcγ783
P-Lat191
P-ERK202/204

FIG. 11B

Inibição da Fosforilação de Proteínas a jusante da Syk em BMMC

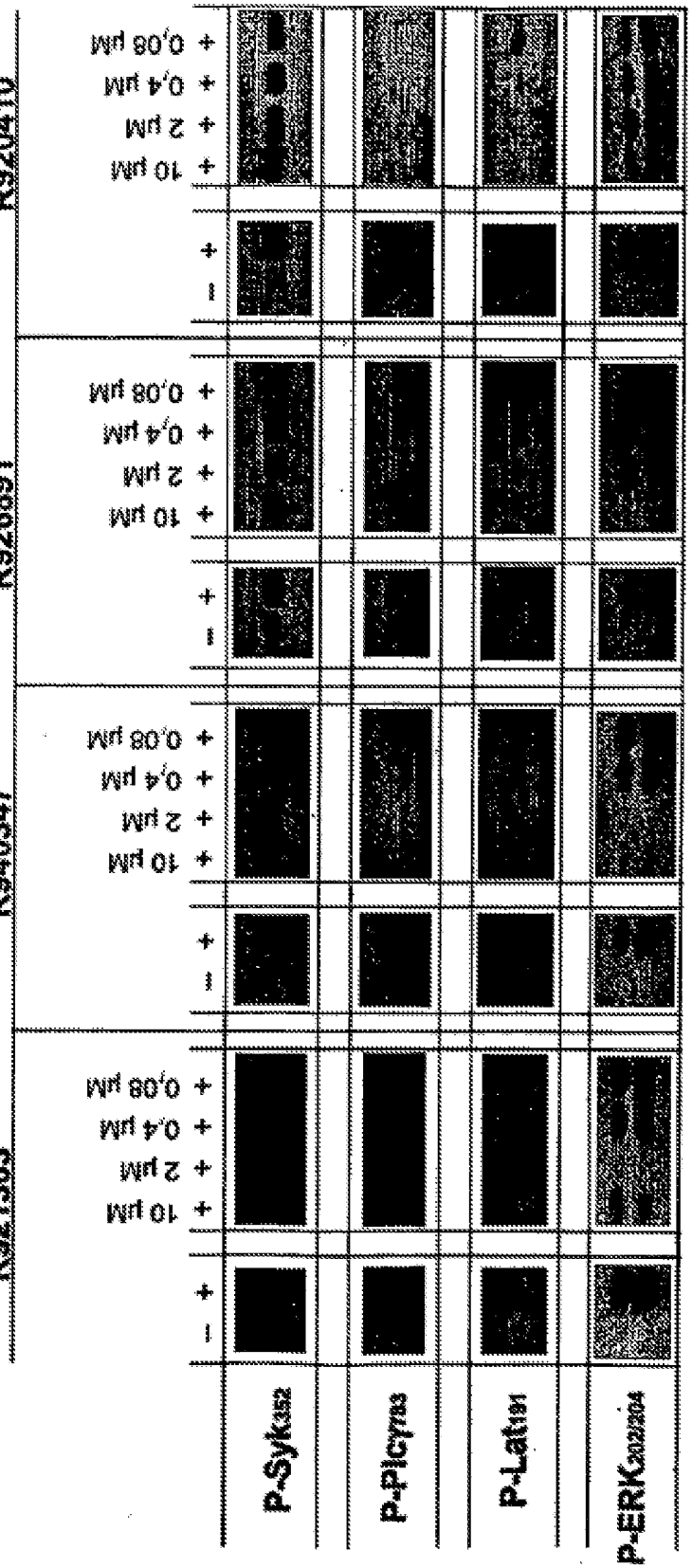


FIG. 11C

Inibição da Fosforilação de Proteínas a jusante da Syk em BMMC

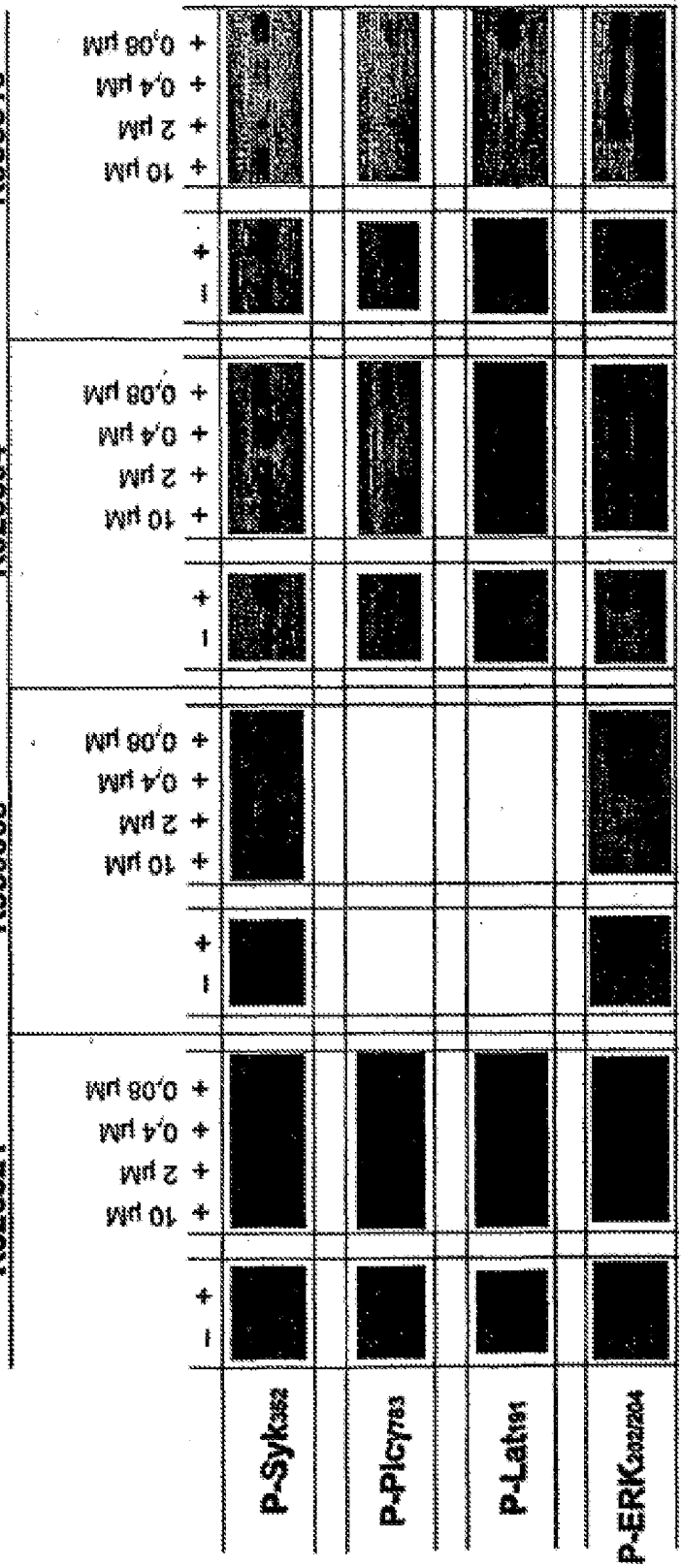


FIG. 11D

Inibição da Fosforilação de Proteínas a jusante da Syk em BMMC

