



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

**(21) BR 122017003188-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 18/02/2014**

**(43) Data da Publicação Nacional: 28/08/2014**

**(54) Título:** COMPOSTO 1-{2-[4-(2-AMINO-5-CLORO-3-PIRIDINIL)FENÓXI]-5-PIRIMIDINIL}-3-[2-(METILSULFONIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]JUREIA, SAL DESTES, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS E USO DESTES PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

**(51) Int. Cl.:** C07D 213/75; A61K 31/136; A61K 31/444; A61K 31/506; A61K 31/519; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 05/07/2013 JP 2013-141246; 19/02/2013 JP 2013-029563.

**(71) Depositante(es):** ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD..

**(72) Inventor(es):** JUN TAKEUCHI; SATOSHI ITADANI; KAZUYA HASHIMURA; MASAHIRO IKURA; MASATO HIGASHINO; TETSUYA YASUHIRO; TAKESHI NAGAURA.

**(86) Pedido PCT:** PCT JP2014053683 de 18/02/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/129431 de 28/08/2014

**(85) Data da Fase Nacional:** 16/02/2017

**(62) Pedido original do dividido:** BR112015019921-6 - 18/02/2014

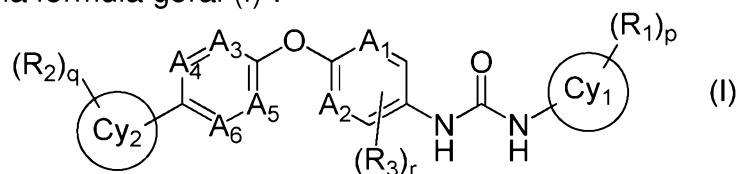
**(57) Resumo:** COMPOSTO 1-{2-[4-(2-AMINO-5-CLORO-3-PIRIDINIL)FENÓXI]-5-PIRIMIDINIL}-3-[2-(METILSULFONIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]JUREIA, SAL DESTES, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS E USO DESTES PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER A presente invenção fornece o composto 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]jureia, um sal deste composto, assim como uma composição farmacêutica compreendendo tanto o composto quanto seu sal como um ingrediente ativo. A presente invenção também está relacionado ou uso deste composto e de seu sal para a fabricação de um agente profilático e/ou terapêutico para o tratamento de câncer, tal como câncer de próstata, câncer pancreático, câncer de mama, câncer sanguíneo, câncer da glândula tireoide, câncer de colo, neuroblastoma ou câncer de pulmão.

“COMPOSTO 1-{2-[4-(2-AMINO-5-CLORO-3-PIRIDINIL)FENÓXI]-5-PIRIMIDINIL}-3-[2-(METILSULFONIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]UREIA, SAL DESTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS E USO DESTES PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER”

[001]Pedido dividido do BR 11 2015 019921 6, depositado em 18/02/2014.

### CAMPO TÉCNICO

[002]A presente invenção refere-se a um composto inibidor de Trk ou um sal deste e um medicamento contendo o mesmo como um ingrediente ativo. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um composto inibidor de Trk representado pela fórmula geral (I) :



em que todos os símbolos representam os mesmos significados como descritos aqui abaixo, e um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste (em seguida referido como “o presente composto”) e um medicamento contendo o mesmo como um ingrediente ativo.

### FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

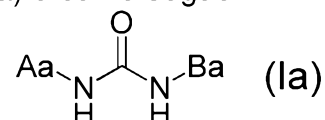
[003]A família da cinase receptora de tropomiosina (em seguida, abreviada como “Trk”) é classificada como tirosina cinases receptoras e compreende TrkA que é um receptor de alta afinidade do fator de crescimento dos nervos (em seguida, abreviada como NGF), TrkB que é um receptor de alta afinidade de fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF) e neurotrofina (em seguida, abreviada como NT)-4/5 e TrkC que é um receptor de alta afinidade de NT-3. Todos os receptores Trk são altamente expressados em tecidos nervosos e são envolvidos na diferenciação e manutenção de funções das células nervosas (veja, Documento de Não-Patente 1). Enquanto isso, sabe-se que a ativação de TrkA nos nervos periféricos por NGF inicia a hiperalgesia (veja, Documento de Não-Patente 2) e com base em resultados de

teste clínico e não clínico usando anticorpos anti-NGF e resultados de teste não-clínico usando inibidores de Trk de baixo peso molecular, o envolvimento de TrkA foi relatado em dor nociceptiva de osteoartrite, dor lombar crônica, artrite reumatoide, fratura óssea, cistite intersticial e pancreatite crônica, dor neuropática assim como dor do câncer combinando ambos os tipos de dor descritos acima (veja, Documento de Não-Patente 3 a 10). Além disso, os receptores Trk são expressados em células de câncer, tais como neuroblastoma, câncer de próstata e câncer pancreático, células inflamatórias tais como mastócitos e eosinófilos, células imunocompetentes tais como células T e células B e queratinócitos e são relatados ser potencialmente envolvidos na proliferação, migração e metástase de células de câncer, doenças inflamatórias tais como colite ulcerativa e doença de Crohn, doenças alérgicas tais como asma, rinite e dermatite atópica e outras doenças tais como psoríase (veja, Documento de Não-Patente 11 a 15). Portanto, os compostos tendo atividade inibidora de Trk podem ser aplicados à terapia de dor nociceptiva, dor neuropática e dor combinando com ambos os tipos de dor, câncer, doenças inflamatórias, doenças alérgicas e psoríase.

[004]Consequentemente, espera-se que o desenvolvimento de agentes inibidores de Trk possa fornecer novos tipos de agentes profiláticos e/ou terapêuticos para dor e semelhantes.

[005]Enquanto isso, o Documento de Patente 1 divulga um método para tratar ou prevenir uma doença em um ser humano ou outro mamífero regulado por tirosina cinase, compreendendo administrar, a um ser humano ou outro mamífero em necessidade deste, um composto da seguinte fórmula (Ia), um sal deste, um isômero deste ou um pró-fármaco.

[006]A fórmula geral (Ia) é como segue:



em que Aa é selecionado a partir do grupo que consiste de (i) a (iii)

seguintes e semelhantes;

(i) fenila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes;

naftila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes;

(ii) um grupo heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes e tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de O, N e S;

Ba é selecionado a partir do grupo que consiste de (i) a (iii) seguintes e semelhantes;

(i) fenila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $-La-Ma$ , alquila linear ou ramificada  $C_1-C_5$ , halogênio e semelhantes;

(ii) naftila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $-La-Ma$ , uma alquila linear ou ramificada  $C_1-C_5$ , um halogênio e semelhantes;

(iii) um grupo heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $-La-Ma$ , uma alquila  $C_1-C_5$  linear ou ramificada, um halogênio e semelhantes e tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de O, N e S;

La é selecionado a partir do grupo que consiste de  $-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{la}-$ ,  $-(CH_2)_{ma}-C(O)-(CH_2)_{la}-$  e semelhantes, em que as variáveis  $ma$  e  $la$  são inteiras

independentemente selecionadas de 0 a 4;

Ma é selecionado a partir do grupo que consiste de (i) a (iii) seguintes e semelhantes;

(i) fenila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes;

(ii) naftila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes;

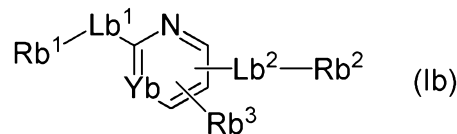
(iii) um grupo heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros, opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de  $Ra^1$ ,  $ORa^1$ , um halogênio e semelhantes e tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de O, N e S;

em que  $Ra^1$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de (a) um hidrogênio, (b) uma alquila  $C_1-C_6$ , (c) fenila, (d) um heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros ou uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros ambos tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste de O, N e S, (e) uma alquil-fenila  $C_1-C_3$  e (f) uma alquil-heteroarila tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste de O, N e S;  $Ra^1$  é, quando não é um hidrogênio, opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de uma alquila  $C_1-C_5$  linear, ramificada ou cíclica, um alcóxi  $C_1-C_3$ , hidróxi, amino, um alquilamino  $C_1-C_3$ , um dialquilamino  $C_2-C_6$ , um halogênio, ciano e nitro; e as definições dos grupos são parcialmente abstratas.

[007]Documento de Patente 1 divulga que o composto inibe KDR e, desse modo, é usado para um método de tratamento de doenças mediadas por vias de

transdução de sinal induzidas por VEGF em um ser humano ou outro mamífero, particularmente retinopatia ou retinopatia de prematuridade. Entretanto, não é divulgado ou sugerido que o composto divulgado tem atividade inibidora de Trk e o Documento de Patente 1 não especificamente divulga o presente composto.

[008]Documento de Patente 2 divulga que um composto representado pela fórmula geral (Ib) :



em que:

Yb é N ou CH;

Lb<sup>1</sup> é uma ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- ou semelhantes;

Lb<sup>2</sup> é uma ligação, -NHC(O)NH-, -NHC(O)- ou semelhantes;

Rb<sup>1</sup> é (i) Rb<sup>5</sup> ou (ii) uma alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituída com um ou mais halogênio, Rb<sup>5</sup> ou semelhantes;

Rb<sup>2</sup> é (i) uma alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou (ii) uma arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais halogênio, Rb<sup>9</sup>, ORb<sup>9</sup>, SRb<sup>9</sup>, N(Rb<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, C(O)Rb<sup>9</sup> ou semelhantes;

Rb<sup>3</sup> é um hidrogênio, um halogênio, uma alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou semelhantes;

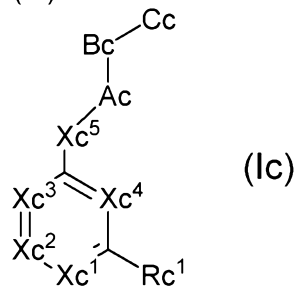
Rb<sup>5</sup> é uma cicloalquila, um heterociclo, uma arila ou um heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, ORb<sup>6</sup>, N(Rb<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, Rb<sup>7</sup>, ORb<sup>7</sup> ou semelhantes;

Rb<sup>7</sup> é uma cicloalquila, um heterociclo, uma arila ou uma heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, hidróxi, N(Rb<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ou semelhantes; e

cada Rb<sup>6</sup> é independentemente um hidrogênio ou uma alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (as definições dos grupos são parcialmente abstratas), um tautômero, enantiômero, sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, complexo ou um pró-fármaco deste

age como um regulador positivo endógeno de utrofina. Entretanto, não é divulgado ou sugerido que os compostos têm atividade inibidora de Trk. Além disso, o Documento de Patente 2 não especificamente divulga o presente composto.

[009]Além disso, o Documento de Patente 3 divulga que um composto representado pela fórmula geral (Ic) :



em que:

Ac e Cc são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de uma arila e heteroarila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos;

Bc é selecionado a partir do grupo que consiste de -N(H)C(O)N(H)- e -N(H)C(O)N(H)CH<sub>2</sub>-;

Xc<sup>1</sup> a Xc<sup>4</sup> são cada um selecionados a partir do grupo que consiste de C(Rc<sup>2</sup>) e N e pelo menos um de Xc<sup>1</sup> a Xc<sup>4</sup> é N;

Xc<sup>5</sup> é C(Rc<sup>3</sup>)(Rc<sup>4</sup>), N(Rc<sup>3</sup>), O ou S(O)<sub>mc</sub>; e

Rc<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de uma heteroarila e heterocicloalquila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos (as definições dos grupos são parcialmente abstratas), um sal ou éster deste ou um pró-fármaco deste tem atividade inibidora de B-Raf. Entretanto, não é divulgado ou sugerido que os compostos têm atividade inibidora de Trk. Além disso, o Documento de Patente 3 não divulga o presente composto.

[010]Nenhum dos compostos inibidores de Trk que foram conhecidos até agora tem uma estrutura química caracterizada por “grupo ureia-anel-O-anel-anel” como os compostos da presente invenção.

- [011]Documento de Patente 1: WO 2003/068228
- [012]Documento de Patente 2: WO 2010/057833
- [013]Documento de Patente 3: WO 2007/076473
- [014]Documento de Não-Patente 1: Annual Review of Biochemistry, 72, 609 - 642, 2003
- [015]Documento de Não-Patente 2: Trends in Pharmacological Sciences, 27, 85 - 91, 2006
- [016]Documento de Não-Patente 3: New England Journal of Medicine, 363, 1521 - 1531, 2010
- [017]Documento de Não-Patente 4: Pain, 152, 2248 - 2258, 2011
- [018]Documento de Não-Patente 5: Journal of Urology, 185, 1716 - 1721, 2011
- [019]Documento de Não-Patente 6: Pain, 116, 8 - 16, 2005
- [020]Documento de Não-Patente 7: Bone, 48, 389 - 398, 2011
- [021]Documento de Não-Patente 8: Molecular Pain, 6, 87, 2010
- [022]Documento de Não-Patente 9: Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics, 322, 282 - 287, 2007
- [023]Documento de Não-Patente 10: Gastroenterology, 141, 370 - 377, 2011
- [024]Documento de Não-Patente 11: Expert Opinion Therapeutic Patents, 19, 305 - 319, 2009
- [025]Documento de Não-Patente 12: Gut, 46, 670 - 679, 2000
- [026]Documento de Não-Patente 13: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 10, 8 - 13, 2010
- [027]Documento de Não-Patente 14: Inflammation and Allergy Drug Targets, 9, 173 - 180, 2010
- [028]Documento de Não-Patente 15: Journal of Investigative Dermatology, 126, 1719 - 1727, 2006



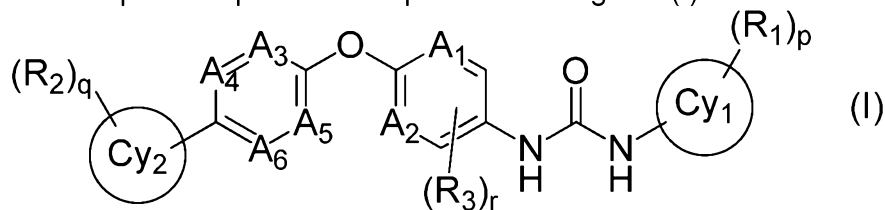
## DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

[029]Um objetivo da presente invenção é criar um composto tendo atividade inibidora de Trk seletiva e encontrar um composto útil como um agente profilático e/ou terapêutico para várias doenças, tipicamente, incluindo dor.

[030]Os presentes inventores realizaram estudos exaustivos de modo a encontrar os compostos que têm atividade inibidora de Trk seletiva e podem ser agentes profiláticos e/ou terapêuticos para várias doenças, tipicamente, incluindo dor e, como um resultado, descobriram que os compostos representados pela fórmula geral (I) seguinte têm ação inibidora de Trk, têm excelente seletividade de cinase e podem persistentemente inibir hiper permeabilidade vascular de NGF, desse modo concluindo a presente invenção.

[031]Assim, a presente invenção refere-se aos seguintes:

[1] Um composto representado pela fórmula geral (I) :



um composto representado pela fórmula geral (I) :

em que:

um anel  $Cy_1$  representa um carbociclo monocíclico ou carbociclo bicíclico C3-10 ou um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros;

um anel  $Cy_2$  representa um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo;

$R_1$  representa:

(1) um halogênio;

(2) um grupo alquila C1-6, grupo alquenila C2-6 ou grupo alquinila C2-6 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste de (i) um halogênio e (ii) um grupo hidróxi;

(3) um carbociclo monocíclico C5-6 opcionalmente substituído com um ou dois grupos  $R_5$ ;

(4) um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos  $R_5$ ;

(5)  $-S(O)_{m1}-R_6$ ;

(6)  $-SO_2NR_7R_8$ ;

(7)  $-C(O)OR_9$ ;

(8)  $-NR_{10}C(O)R_{11}$ ;

(9)  $-C(O)NR_{12}R_{13}$ ;

(10)  $-OR_{14}$ ;

(11)  $-NR_{15}R_{16}$ ;

(12) um grupo ciano; ou

(13) um grupo nitro;

$R_5$  representa:

(1) um halogênio;

(2)  $-S(O)_{m2}-R_{17}$ ;

(3)  $-SO_2NR_{18}R_{19}$ ;

(4)  $-C(O)OR_{20}$ ;

(5)  $-NR_{21}C(O)R_{22}$ ;

(6)  $-C(O)NR_{23}R_{24}$ ;

(7)  $-OR_{25}$ ;

(8)  $-NR_{26}R_{27}$ ;

(9) um grupo ciano;

(10) um grupo nitro; ou

(11) um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste de (i) um halogênio, (ii) um grupo hidróxi e (iii) um grupo oxo;

quando dois grupos  $R_5$  estão presentes, os grupos  $R_5$  podem ser independentemente os mesmos ou diferentes;

quando, além disso, dois grupos  $R_5$  são respectivamente e independentemente um grupo alquila C1-3 ou um grupo hidróxi e os grupos  $R_5$  são ligados a átomos de carbono adjacentes entre si no carbociclo monocíclico C5-6 ou no heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros, os grupos  $R_5$  podem em conjunto formar um anel;

$R_6$  a  $R_{27}$  respectivamente e independentemente representam (1) um átomo de hidrogênio ou (2) um grupo alquila C1-6 opcionalmente substituído com (i) um halogênio ou (ii) um grupo hidróxi;

quando  $R_{18}$  e  $R_{19}$  são respectivamente e independentemente um grupo alquila C1-6, os grupos  $R_{18}$  e  $R_{19}$  podem em conjunto formar um anel;

$R_2$  representa:

(1) um halogênio;

(2) um grupo alquila C1-6 opcionalmente substituído com (i) um halogênio ou (ii) um grupo hidróxi;

(3) um grupo cicloalquila C3-6 opcionalmente substituído com (i) um halogênio ou (ii) um grupo hidróxi;

(4) um grupo alcóxi C1-6 opcionalmente substituído com um halogênio;

(5)  $-NR_{28}R_{29}$ ;

(6) um heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros; ou

(7)  $-O$ -(heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros);

$R_{28}$  e  $R_{29}$  respectivamente e independentemente representam (1) um átomo de hidrogênio ou (2) um grupo alquila C1-6 opcionalmente substituído com (i) um halogênio ou (ii) um grupo hidróxi;

$A_1$  e  $A_2$  respectivamente e independentemente representam  $=CR_3-$  ou  $=N-$ ;

$A_3$ ,  $A_4$ ,  $A_5$  e  $A_6$  respectivamente e independentemente representam  $=CR_4-$  ou

=N-;

$R_3$  e  $R_4$  respectivamente e independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um halogênio;

$m_1$  representa um número inteiro de 0 a 2;

$m_2$  representa um número inteiro de 0 a 2;

$p$  representa um número inteiro de 0 a 7;

$q$  representa um número inteiro de 0 a 7;

$r$  representa um número inteiro de 0 a 2;

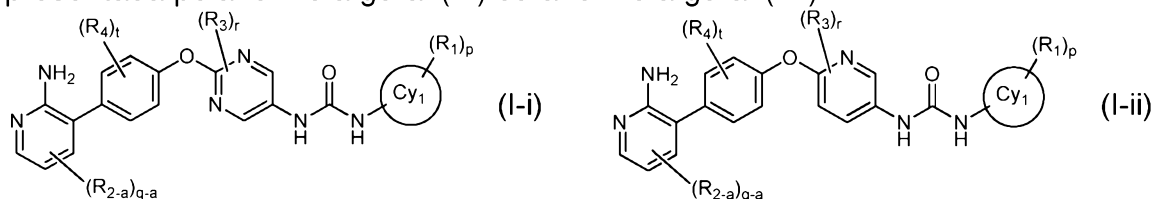
desde que quando  $p$ ,  $q$  e  $r$  respectivamente representam um número inteiro de 2 ou mais, os grupos  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  podem ser respectivamente e independentemente os mesmos ou diferentes, um sal destes, um N-óxido destes, um solvato destes ou um pró-fármaco destes;

[2] o composto de acordo com o [1] acima, em que o anel  $Cy_2$  é um heterociclo aromático monocíclico ou heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo;

[3] o composto de acordo com o [1] ou [2] acima, em que o anel  $Cy_2$  é um anel piridina, um anel pirimidina, um anel pirazolopirimidina, um anel imidazopiridazina, um anel imidazopiridina, um anel pirrolopiridina, um anel imidazopirazina ou um anel pirazolopiridina;

[4] o composto de acordo com qualquer um de [1] a [3] acima, em que um de  $A_1$  e  $A_2$  é =N- e o outro é =CH- ou ambos são =N- e  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $A_5$  e  $A_6$  são =CH-;

[5] o composto de acordo com o [1] acima, em que a fórmula geral (I) é representada pela fórmula geral (I-i) ou a fórmula geral (I-ii) :

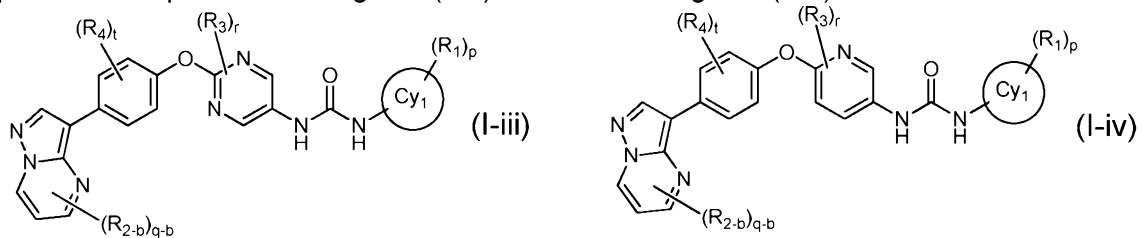


em que  $R_{2-a}$  representa o mesmo significado como  $R_2$ ;  $q-a$  representa um

número inteiro de 0 a 3; t representa um número inteiro de 0 a 4; e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos no [1] acima, desde que quando q-a e t representam um número inteiro de 2 ou mais, os grupos  $R_{2-a}$  e  $R_4$  podem ser respectivamente e independentemente os mesmos ou diferentes;

[6] o composto de acordo com o [5] acima, em que  $R_{2-a}$  é um heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros;

[7] o composto de acordo com o [1] acima, em que a fórmula geral (I) é representada pela fórmula geral (I-iii) ou a fórmula geral (I-iv) :



em que  $R_{2-b}$  representa o mesmo significado como  $R_2$ ; q-b representa um número inteiro de 0 a 4; e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos no [1] e [5] acima, desde que quando q-b representa um número inteiro de 2 ou mais, os grupos  $R_{2-b}$  podem ser respectivamente e independentemente os mesmos ou diferentes;

[8] o composto de acordo com o [7] acima, em que  $R_{2-b}$  é um heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros;

[9] o composto de acordo com qualquer um de [1] a [8] acima, em que o anel  $Cy_1$  é um anel benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros;

[10] o composto de acordo com o [9] acima, em que o anel  $Cy_1$  é um anel benzeno, um anel piridina ou um anel pirazol;

[11] uma composição farmacêutica incluindo o composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste como um ingrediente ativo;

[12] a composição de acordo com o [11] acima, que é um inibidor de Trk;

[13] a composição de acordo com o [11] acima, que é um agente profilático

e/ou terapêutico para a doença relacionada a Trk;

[14] a composição de acordo com o acima [13], em que a doença relacionada a Trk é dor, prurido, disfunção do trato urinário inferior, asma, rinite alérgica, doença inflamatória intestinal ou doença de Chagas;

[15] a composição de acordo com o [14] acima, em que a dor é dor de osteoartrite, dor do câncer, dor lombar crônica, dor lombar de osteoporose, dor de fratura óssea, dor de artrite reumatoide, dor neuropática, dor pós-herpética, dor de neuropatia diabética, fibromialgia, dor de pancreatite, dor de cistite intersticial, dor de endometriose, dor de síndrome do intestino irritável, enxaqueca, dor pós-operatória ou dor de pulpíte;

[16] um medicamento que é uma combinação do composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste e pelo menos um selecionado de acetaminofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteróide, um opióide, um antidepressivo, um agente anti-epilético, um antagonista de N-metil-D-aspartato, um relaxante muscular, um agente anti-arrítmico, um esteroide e um bisfosfonato;

[17] um método para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk, incluindo administrar, a um paciente, uma quantidade eficaz do composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste;

[18] o composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk;

[19] um método para inibir Trk, incluindo administrar, a um paciente, uma quantidade eficaz do composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste;

[20] uso do composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste para fabricar um agente profilático e/ou terapêutico para a doença relacionada a Trk;

[21] o composto de acordo com qualquer um de [1] a [5] acima, que é:

(1) 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia,

(2) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(3) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)ureia,

(4) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(5) 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)ureia,

(6) 1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)ureia,

(7) 1-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(8) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(9) 1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia,

(10) 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(11) 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia,

(12) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ureia,

(13) 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia,

(14) 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]}fenil}ureia,

(15) 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia,

(16) 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia,

(17) 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(18) 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]}fenil}ureia,

(19) 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]ureia,

(20) 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(21) 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(22) 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(23) 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia ou

(24) 2-[[2-(4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi)-5-pirimidinil]-carbamoil]amino}-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida;

[22] o composto de acordo com qualquer um do [1] a [4] acima e o [7] acima,



que é:

(1) 1-(2-(4-(5-(azetidín-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il)fenóxi)pirimidín-5-il)-3-(2-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(2) 1-(2-(4-(5-(azetidín-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il)fenóxi)pirimidín-5-il)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(3) 1-(2-(4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il)fenóxi)pirimidín-5-il)-3-(2-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(4) 1-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il)fenóxi)pirimidín-5-il)-3-(2-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia,

(5) 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(6) 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(7) 1-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia,

(8) 1-(2-{4-[5-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia,

(9) 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia,

(10) 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia ou

(11) 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia;

[23] um artigo de fabricação incluindo (1) uma composição farmacêutica incluindo o composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste, (2) um recipiente e (3) uma instrução, uma descrição, um folheto informativo ou uma

etiqueta do produto indicando que a composição pode ser usada para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk;

[24] o artigo de fabricação de acordo com o [23] acima, em que a doença relacionada a Trk é dor;

[25] um artigo de fabricação incluindo (1) uma composição farmacêutica incluindo o composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste, (2) um recipiente e (3) uma instrução, uma descrição, um folheto informativo ou uma etiqueta do produto indicando que a composição pode ser usada para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk em combinação com acetaminofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteróide, um opióide, um antidepressivo, um agente anti-epilético, um antagonista de N-metil-D-aspartato, um relaxante muscular, um agente anti-arrítmico, um esteroide e/ou um bisfosfonato;

[26] o artigo de fabricação de acordo com o [25] acima, em que a doença relacionada a Trk é dor;

[27] um artigo de fabricação incluindo (1) uma composição farmacêutica na forma de uma combinação de fármaco incluindo o composto representado pela fórmula geral (I) de acordo com o [1] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste e acetaminofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteróide, um opióide, um antidepressivo, um agente anti-epilético, um antagonista de N-metil-D-aspartato, um relaxante muscular, um agente anti-arrítmico, um esteroide e/ou um bisfosfonato, (2) um recipiente e (3) uma instrução, uma descrição, um folheto informativo ou uma etiqueta do produto indicando que a composição pode ser usada para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk; e

[28] o artigo de fabricação de acordo com o acima [27], em que a doença relacionada a Trk é dor;

### Efeito da Invenção

[032]O presente composto tem atividade inibidora de Trk e excelente seletividade de cinase. Além disso, o presente composto persistentemente inibe hiper permeabilidade vascular de NGF. Portanto, o presente composto pode ser um agente profilático e/ou terapêutico para as doenças relacionadas a Trk, tais como dor, prurido, disfunção do trato urinário inferior, asma, rinite alérgica, doença inflamatória intestinal ou doença de Chagas.

### MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[033]A presente invenção é, em seguida, especificamente descrita.

[034]Na presente invenção, “um carbociclo monocíclico ou carbociclo bicíclico C3-10” pode incluir, por exemplo, anéis ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, cicloeptano, ciclo-octano, ciclonoano, ciclodecano, ciclopenteno, cicloexeno, cicloepteno, ciclo-octeno, ciclopentadieno, cicloexadieno, cicloeptadieno, ciclo-octadieno, benzeno, pentaleno, per-hidropentaleno, azuleno, per-hidroazuleno, indeno, per-hidroindeno, indano, naftaleno, di-hidronaftaleno, tetra-hidronaftaleno e per-hidronaftaleno.

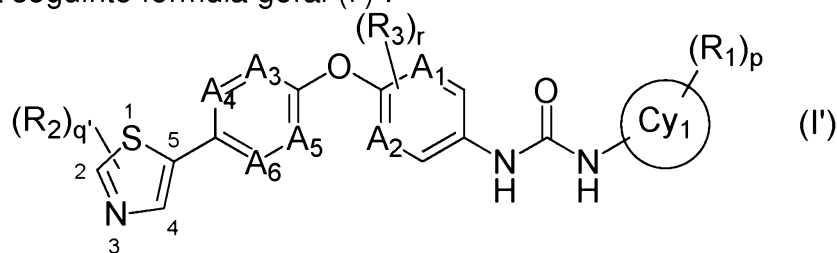
[035]Na presente invenção, “um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros” no anel Cy<sub>1</sub> pode incluir, por exemplo, anéis oxetano, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzodioxol, benzoxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina,

imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, di-hidropiridina, tetra-hidropiridina, di-hidropirazina, tetra-hidropirazina, di-hidropirimidina, tetra-hidropirimidina, per-hidropirimidina, di-hidropiridazina, tetra-hidropiridazina, per-hidropiridazina, di-hidroazepina, tetra-hidroazepina, per-hidroazepina, di-hidro Diazepina, tetra-hidro Diazepina, per-hidro Diazepina, di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, di-hidropirano, tetra-hidropirano, di-hidro-oxepina, tetra-hidro-oxepina, per-hidro-oxepina, di-hidrotiofeno, tetra-hidrotiofeno, di-hidrotiopirano, tetra-hidrotiopirano, di-hidrotiepina, tetra-hidrotiepina, per-hidrotiepina, di-hidro-oxazol, tetra-hidro-oxazol (oxazolidina), di-hidroisoxazol, tetra-hidroisoxazol (isoxazolidina), di-hidrotiazol, tetra-hidrotiazol (tiazolidina), di-hidroisotiazol, tetra-hidroisotiazol (isotiazolidina), di-hidrofurazano, tetra-hidrofurazano, di-hidro-oxadiazol, tetra-hidro-oxadiazol (oxadiazolidina), di-hidro-oxazina, tetra-hidro-oxazina, di-hidro-oxadiazina, tetra-hidro-oxadiazina, di-hidro-oxazepina, tetra-hidro-oxazepina, per-hidro-oxazepina, di-hidro-oxadiazepina, tetra-hidro-oxadiazepina, per-hidro-oxadiazepina, di-hidrotiadiazol, tetra-hidrotiadiazol (tiadiazolidina), di-hidrotiazina, tetra-hidrotiazina, di-hidrotiadiazina, tetra-hidrotiadiazina, di-hidrotiazepina, tetra-hidrotiazepina, per-hidrotiazepina, di-hidrotiadiazepina, tetra-hidrotiadiazepina, per-hidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, di-hidrobenzofurano, per-hidrobenzofurano, di-hidroisobenzofurano, per-hidroisobenzofurano, di-hidrobenzotiofeno, per-hidrobenzotiofeno, di-hidroisobenzotiofeno, per-hidroisobenzotiofeno, di-hidroindazol, per-hidroindazol, di-hidroquinolina, tetra-hidroquinolina, per-hidroquinolina, di-hidroisoquinolina, tetra-hidroisoquinolina, per-hidroisoquinolina, di-hidroftalazina, tetra-hidroftalazina, per-hidroftalazina, di-hidronaftiridina, tetra-hidronaftiridina, per-hidronaftiridina, di-hidroquinoxalina, tetra-hidroquinoxalina, per-hidroquinoxalina, di-hidroquinazolina, tetra-hidroquinazolina, per-hidroquinazolina, di-hidrocinolina, tetra-hidrocinolina, per-hidrocinolina, benzoxatiano, di-hidrobenzoxazina, di-hidrobenzotiazina,

pirazinomorfolina, di-hidrobenzoxazol, per-hidrobenzoxazol, di-hidrobenzotiazol, per-hidrobenzotiazol, di-hidrobenzimidazol, per-hidrobenzimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, di-hidrobenzodioxina, di-hidrobenzoxati-ina, cromano, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina e triazolopiridina.

[036]Na presente invenção, “um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo” no anel Cy<sub>2</sub> tem o mesmo significado como “um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros” no anel Cy<sub>1</sub> como descrito acima, excluindo o grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo.

[037]Na presente invenção, o composto em que o anel Cy<sub>2</sub> é “um heterociclo monocíclico ou heterociclo bicíclico de 4 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo” corresponde ao composto da fórmula geral (I) excluindo o composto da seguinte fórmula geral (I') :



em que q' representa um número inteiro de 0 a 2 e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos no [1] acima, desde que quando q' representa 2, os grupos R<sub>2</sub> podem ser respectivamente e independentemente os mesmos ou diferentes.

[038]Na presente invenção, “um halogênio” pode incluir flúor, cloro, bromo e iodo.

[039]Na presente invenção, “um grupo alquila C1-6” pode incluir, por exemplo, grupos metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, isobutila, pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila,

4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1-metil-1-etilpropila, 2-metil-2-etilpropila, 1-etilbutila, 2-etilbutila e 1,1-dimetilpentila.

[040]Na presente invenção, “um grupo alquenila C2-6” pode incluir, por exemplo, grupos vinila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 3-metil-1-butenila, 3-metil-2-butenila, 3-metil-3-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila e 5-hexenila.

[041]Na presente invenção, “um grupo alquinila C2-6” pode incluir, por exemplo, grupos etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 3-metil-1-butinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila e 5-hexinila.

[042]Na presente invenção, “um carbociclo monocíclico C5-6” pode incluir, por exemplo, anéis ciclopentano, cicloexano, ciclopenteno, cicloexeno, ciclopentadieno, cicloexadieno e benzeno.

[043]Na presente invenção, “um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros” pode incluir, por exemplo, anéis pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, di-hidropiridina, tetra-hidropiridina, di-hidropirazina, tetra-hidropirazina, di-hidropirimidina, tetra-hidropirimidina, per-hidropirimidina, di-hidropiridazina, tetra-hidropiridazina, per-hidropiridazina, di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, di-hidropirano, tetra-hidropirano, di-hidrotiofeno, tetra-hidrotiofeno, di-hidrotiopirano, tetra-hidrotiopirano, di-hidro-oxazol, tetra-hidro-oxazol (oxazolidina), di-hidroisoxazol, tetra-hidroisoxazol (isoxazolidina), di-hidrotiazol, tetra-hidrotiazol (tiazolidina), di-hidroisotiazol, tetra-hidroisotiazol (isotiazolidina), di-hidrofurazano, tetra-hidrofurazano, di-hidro-oxadiazol, tetra-hidro-

oxadiazol (oxadiazolidina), di-hidro-oxazina, tetra-hidro-oxazina, di-hidro-oxadiazina, tetra-hidro-oxadiazina, di-hidrotiadiazol, tetra-hidrotiadiazol (tiadiazolidina), di-hidrotiiazina, tetra-hidrotiiazina, di-hidrotiadiazina, tetra-hidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina e oxatiano.

[044]Na presente invenção, “um grupo alquila C1-3” inclui grupos metila, etila, n-propila e isopropila.

[045]Na presente invenção, “um grupo cicloalquila C3-6” inclui grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

[046]Na presente invenção, “um grupo alcóxi C1-6” pode incluir, por exemplo, grupos metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, 1-metilpropóxi, terc-butóxi, isobutóxi, pentilóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 2,2-dimetilpropóxi, hexilóxi, 1-metilpentilóxi, 2-metilpentilóxi, 3-metilpentilóxi, 4-metilpentilóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi, 1-metil-1-etilpropóxi, 1-metil-2-etilpropóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 1-etil-2-metilpropóxi, 2-etil-2-metilpropóxi e 1-etilbutóxi.

[047]Na presente invenção, “um heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros” pode incluir, por exemplo, anéis aziridina, oxetano, azetidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, di-hidropiridina, tetra-hidropiridina, di-hidropirazina, tetra-hidropirazina, di-hidropirimidina, tetra-hidropirimidina, per-hidropirimidina, di-hidropiridazina, tetra-hidropiridazina, per-hidropiridazina, di-hidroazepina, tetra-hidroazepina, per-hidroazepina, di-hidroazepina, tetra-hidroazepina, per-hidroazepina, di-hidrodiazepina, tetra-hidrodiazepina, per-hidrodiazepina, di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, di-hidropirano, tetra-hidropirano, di-

hidro-oxepina, tetra-hidro-oxepina, per-hidro-oxepina, di-hidrotiofeno, tetra-hidrotiofeno, di-hidrotiopirano, tetra-hidrotiopirano, di-hidrotiepina, tetra-hidrotiepina, per-hidrotiepina, di-hidro-oxazol, tetra-hidro-oxazol (oxazolidina), di-hidroisoxazol, tetra-hidroisoxazol (isoxazolidina), di-hidrotiazol, tetra-hidrotiazol (tiazolidina), di-hidroisotiazol, tetra-hidroisotiazol (isotiazolidina), di-hidrofurazano, tetra-hidrofurazano, di-hidro-oxadiazol, tetra-hidro-oxadiazol (oxadiazolidina), di-hidro-oxazina, tetra-hidro-oxazina, di-hidro-oxadiazina, tetra-hidro-oxadiazina, di-hidro-oxazepina, tetra-hidro-oxazepina, per-hidro-oxazepina, di-hidro-oxadiazepina, tetra-hidro-oxadiazepina, per-hidro-oxadiazepina, di-hidrotiadiazol, tetra-hidrotiadiazol (tiadiazolidina), di-hidrotiazina, tetra-hidrotiazina, di-hidrotiadiazina, tetra-hidrotiadiazina, di-hidrotiazepina, tetra-hidrotiazepina, per-hidrotiazepina, di-hidrotiadiazepina, tetra-hidrotiadiazepina, per-hidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina e oxatiano.

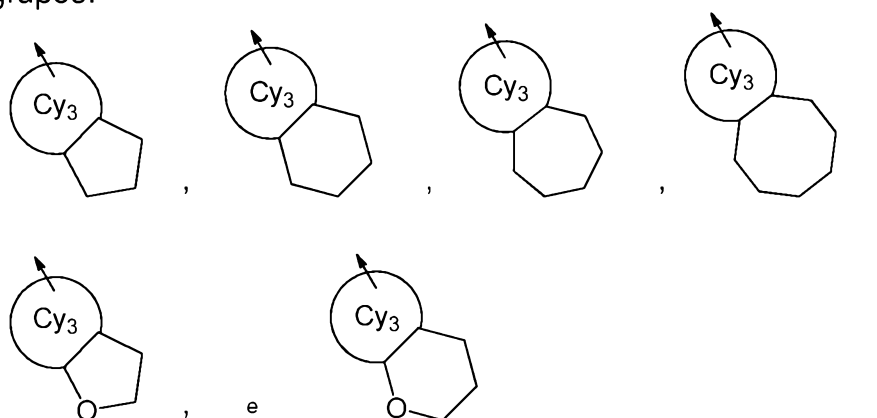
[048]Na presente invenção, “um heterociclo aromático monocíclico ou heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo” pode incluir, por exemplo, anéis pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, oxepina, tiofeno, tiepina, oxazol, isoxazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina e triazolopiridina.

[049]Na presente invenção, “um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros” pode incluir, por exemplo, anéis pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol,



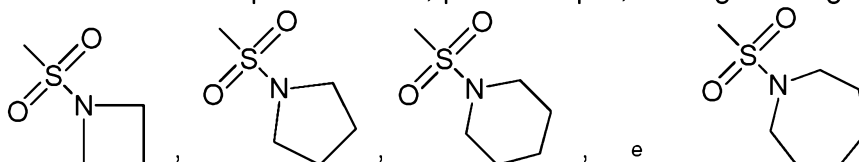
isotiazol, furazano, oxadiazol e tiadiazol.

[050]Na presente invenção, a frase “quando, além disso, os dois grupos  $R_5$  são respectivamente e independentemente um grupo alquila C1-3 ou um grupo hidróxi e os grupos  $R_5$  são ligados a átomos de carbono adjacentes entre si no carbociclo monocíclico C5-6 ou no heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros, os grupos  $R_5$  podem em conjunto formar um anel” pode indicar, por exemplo, os seguintes grupos:



em que um anel  $Cy_3$  representa um carbociclo monocíclico C5-6 ou um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros e uma seta significa ligação ao anel  $Cy_1$ .

[051]Na presente invenção, a frase “ $R_5$  é  $-SO_2NR_{18}R_{19}$  e quando  $R_{18}$  e  $R_{19}$  são respectivamente e independentemente um grupo alquila C1-6,  $R_{18}$  e  $R_{19}$  podem em conjunto formar um anel” pode indicar, por exemplo, os seguintes grupos:



[052]Na presente invenção, o anel  $Cy_1$  é preferivelmente um carbociclo monocíclico C5-6 ou um heterociclo monocíclico de 5 a 6 membros.

[053]Na presente invenção, o anel  $Cy_1$  é mais preferivelmente ciclopentano, cicloexano, benzeno, pirano, tiopirano, pirrolidina, piperidina, piperazina, imidazolina, imidazolidina, morfolina, tiomorfolina ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros.

[054]Na presente invenção, o anel Cy<sub>1</sub> é ainda preferivelmente benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros.

[055]Na presente invenção, o anel Cy<sub>1</sub> é ainda mais preferivelmente um anel benzeno, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol ou isotiazol.

[056]Na presente invenção, o anel Cy<sub>1</sub> é ainda mais preferivelmente um anel benzeno, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina ou piridazina.

[057]Na presente invenção, o anel Cy<sub>1</sub> é ainda mais preferivelmente um anel benzeno, pirazol ou piridina.

[058]Na presente invenção, o anel Cy<sub>1</sub> é o mais preferivelmente um anel benzeno ou piridina.

[059]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é preferivelmente um heterociclo aromático monocíclico ou heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo.

[060]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é mais preferivelmente um anel piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina ou triazolopiridina.

[061]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é ainda mais preferivelmente um anel piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina ou

triazolopiridina.

[062]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é ainda mais preferivelmente um anel piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina ou triazolopiridina.

[063]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é ainda mais preferivelmente um anel piridina, pirimidina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina ou pirazolopiridina.

[064]Na presente invenção, o anel Cy<sub>2</sub> é o mais preferivelmente um anel piridina ou pirazolopirimidina.

[065]Na presente invenção, R<sub>1</sub> é preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um halogênio, (3) um anel benzeno opcionalmente substituído com um ou dois grupos R<sub>5</sub>, (4) um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos R<sub>5</sub>, (5) um grupo metilsulfonila ou (6) N,N-dimetilsulfonamida.

[066]Na presente invenção, R<sub>1</sub> é mais preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo metila, (3) um grupo trifluorometila, (4) um grupo difluorometila, (5) um grupo monofluorometila, (6) um grupo triclorometila, (7) um grupo diclorometila, (8) um grupo monoclorometila, (9) um anel benzeno opcionalmente substituído com um ou dois grupos R<sub>5</sub>, (10) um anel pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol ou tiadiazol opcionalmente substituído com um ou dois grupos R<sub>5</sub>, (11) um grupo metilsulfonila ou (12) N,N-dimetilsulfonamida.

[067]Na presente invenção, R<sub>1</sub> é ainda mais preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo metila, (3) um grupo trifluorometila, (4) um grupo difluorometila, (5) um grupo monofluorometila, (6) um anel benzeno, (7) um anel indano, (8) um grupo tolila, (9) um anel dimetilbenzeno, (10) um anel imidazol,

triazol, pirazol ou piridina opcionalmente substituído com um ou dois grupos  $R_5$  ou (11) um grupo metilsulfonila.

[068]Na presente invenção,  $R_1$  é ainda mais preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo trifluorometila, (3) um grupo difluorometila, (4) um anel benzeno, (5) um anel indano, (6) um grupo tola, (7) um anel dimetilbenzeno, (8) um anel imidazol, triazol, pirazol ou piridina opcionalmente substituído com um ou dois grupos metila, difluorometila ou trifluorometila ou (9) um grupo metilsulfonila.

[069]Na presente invenção,  $R_1$  é ainda mais preferivelmente (1) um grupo trifluorometila, (2) um grupo difluorometila, (3) um anel benzeno, (4) um anel triazol, pirazol ou piridina opcionalmente substituído com um ou dois grupos metila, difluorometila ou trifluorometila ou (5) um grupo metilsulfonila.

[070]Na presente invenção,  $R_1$  é o mais preferivelmente (1) um grupo trifluorometila ou (2) um anel triazol, pirazol ou piridina opcionalmente substituído com um ou dois grupos metila, difluorometila ou trifluorometila.

[071]Na presente invenção,  $R_5$  é preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo metila opcionalmente substituído com um halogênio ou (3) um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um grupo hidróxi ou um grupo oxo.

[072]Na presente invenção,  $R_5$  é mais preferivelmente um grupo metila, um grupo trifluorometila, um grupo difluorometila, um grupo acetila ou um grupo hidroxietila.

[073]Na presente invenção,  $R_5$  é o mais preferivelmente um grupo metila, um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila.

[074]Na presente invenção,  $R_2$  é preferivelmente (1) um halogênio, (2) um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um halogênio ou um grupo hidróxi, (3) um grupo cicloalquila C3-6, (4) um grupo alcóxi C1-3, (5) um grupo amino, (6) um grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, isobutilamino ou dimetilamino

opcionalmente substituído com um grupo hidróxi, (7) um heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros ou (8)-O-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 membros).

[075]Na presente invenção,  $R_2$  é mais preferivelmente um halogênio, um grupo metila, um grupo trifluorometila, um grupo difluorometila, um grupo monofluorometila, um grupo hidroximetila, um grupo hidroxietila, um grupo 2-metil-hidroxietila, um grupo ciclopropila, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo amino, um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo dimetilamino, um grupo 2-metil-2-hidroxiopropilamino, um grupo oxetanilóxi, um anel azetidina, um anel pirrolidina ou um anel piperidina.

[076]Na presente invenção,  $R_2$  é ainda mais preferivelmente um halogênio, um grupo metila, um grupo ciclopropila, um grupo metóxi, um grupo amino, um grupo dimetilamino, um grupo oxetanilóxi, um anel azetidina, um anel pirrolidina ou um anel piperidina.

[077]Na presente invenção,  $R_2$  é ainda mais preferivelmente um halogênio, um grupo metila, um grupo amino, um anel azetidina ou um anel pirrolidina.

[078]Na presente invenção,  $R_2$  é o mais preferivelmente flúor, cloro, um grupo metila, um grupo amino ou um anel azetidina.

[079]Na presente invenção,  $R_3$  é preferivelmente hidrogênio ou flúor e o mais preferivelmente hidrogênio.

[080]Na presente invenção,  $R_4$  é preferivelmente hidrogênio ou flúor e o mais preferivelmente hidrogênio.

[081]Na presente invenção,  $R_6$  é preferivelmente um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um halogênio.

[082]Na presente invenção,  $R_6$  é mais preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[083]Na presente invenção, preferivelmente,  $R_7$  e  $R_8$  são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C1-3

opcionalmente substituído com um grupo hidróxi.

[084]Na presente invenção, mais preferivelmente, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila ou um grupo 2-hidroxipropila.

[085]Na presente invenção, ainda mais preferivelmente, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[086]Na presente invenção, R<sub>9</sub> é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo metila ou um grupo etila.

[087]Na presente invenção, preferivelmente, R<sub>10</sub> a R<sub>16</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[088]Na presente invenção, R<sub>17</sub> é preferivelmente um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um halogênio.

[089]Na presente invenção, R<sub>17</sub> é mais preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[090]Na presente invenção, preferivelmente, R<sub>18</sub> e R<sub>19</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C1-3 opcionalmente substituído com um grupo hidróxi.

[091]Na presente invenção, mais preferivelmente, R<sub>18</sub> e R<sub>19</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila ou um grupo 2-hidroxipropila.

[092]Na presente invenção, ainda mais preferivelmente, R<sub>18</sub> e R<sub>19</sub> são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[093]Na presente invenção,  $R_{20}$  é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo metila ou um grupo etila.

[094]Na presente invenção, preferivelmente,  $R_{21}$  a  $R_{29}$  são respectivamente e independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila ou um grupo n-propila.

[095]Na presente invenção,  $m_1$  é preferivelmente um número inteiro de 2.

[096]Na presente invenção,  $m_2$  é preferivelmente um número inteiro de 2.

[097]Na presente invenção,  $p$  é preferivelmente um número inteiro de 0 a 3.

[098]Na presente invenção,  $q$  é preferivelmente um número inteiro de 0 a 3.

[099]Na presente invenção,  $r$  é preferivelmente um número inteiro de 0 a 1.

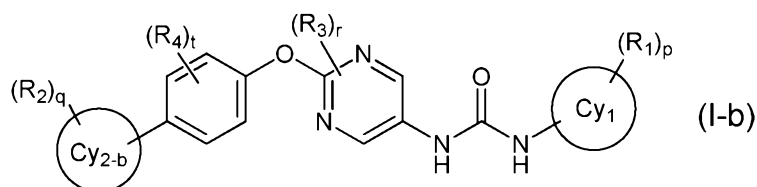
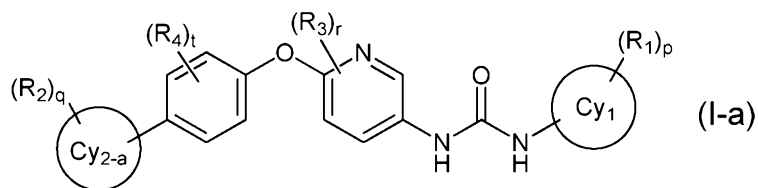
[0100]Na presente invenção,  $R_{2-a}$  e  $R_{2-b}$  respectivamente e independentemente têm o mesmo significado como  $R_2$  e os grupos preferíveis destes também são os mesmos como  $R_2$ .

[0101]Na presente invenção,  $q-a$  é preferivelmente um número inteiro de 0 a 1.

[0102]Na presente invenção,  $q-b$  é preferivelmente um número inteiro de 0 a 1.

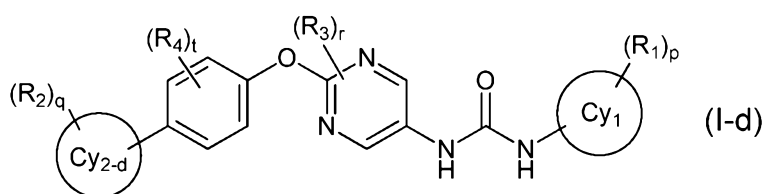
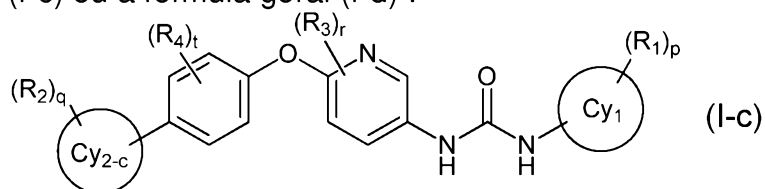
[0103]Na presente invenção, a fórmula geral (I) é preferivelmente aquela tendo as combinações de definições preferíveis para o anel  $Cy_1$ , o anel  $Cy_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{2-a}$ ,  $R_{2-b}$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $t$ ,  $q-a$  e  $q-b$ .

[0104]Na presente invenção, a fórmula geral (I) é mais preferivelmente a fórmula geral (I-a) ou a fórmula geral (I-b) :



em que um anel  $Cy_{2-a}$  e um anel  $Cy_{2-b}$  representam um heterociclo aromático monocíclico ou heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo, e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0105] Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-c) ou a fórmula geral (I-d) :

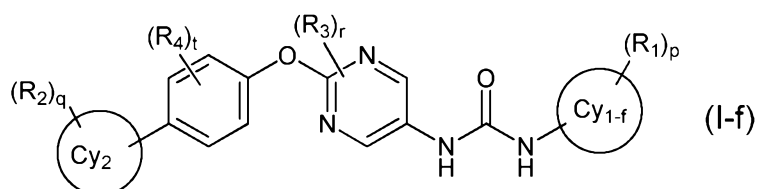
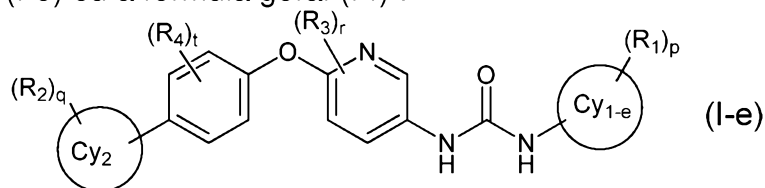


em que um anel  $Cy_{2-c}$  e um anel  $Cy_{2-d}$  representam um anel piridina, um anel pirimidina, um anel pirazolopirimidina, um anel imidazopiridazina, um anel imidazopiridina, um anel pirrolopiridina, um anel imidazopirazina ou um anel pirazolopiridina, e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0106] Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente

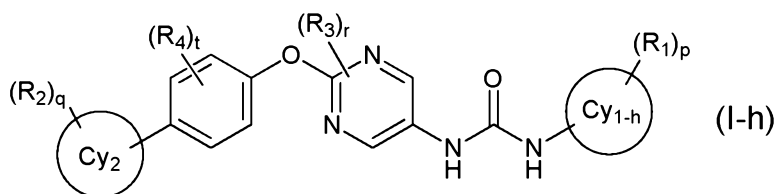
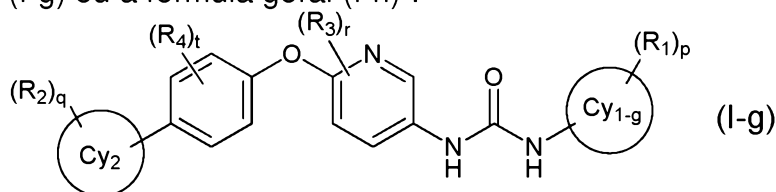


a fórmula geral (I-e) ou a fórmula geral (I-f) :



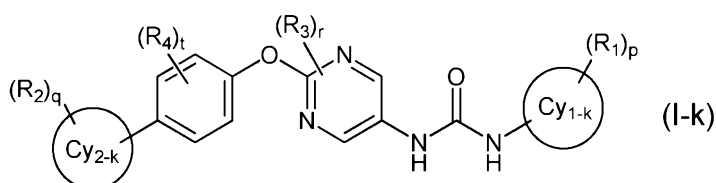
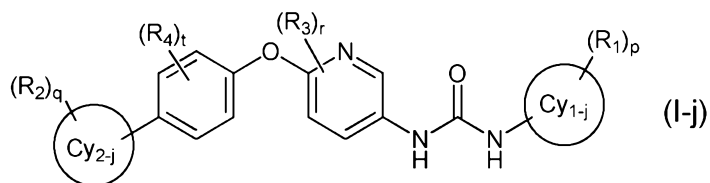
em que um anel  $Cy_{1-e}$  e um anel  $Cy_{1-f}$  representam um anel benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros, e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0107] Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-g) ou a fórmula geral (I-h) :



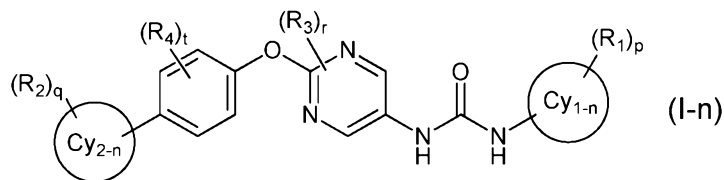
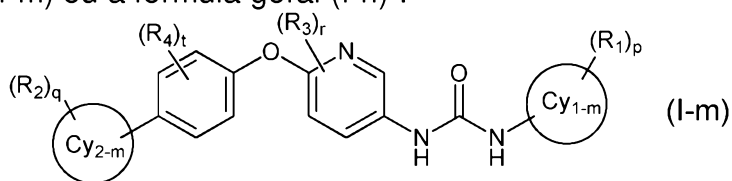
em que um anel  $Cy_{1-g}$  e um anel  $Cy_{1-h}$  representam um anel benzeno, um anel piridina ou um anel pirazol, e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0108] Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-j) ou a fórmula geral (I-k) :



em que um anel  $Cy_{2-j}$  e um anel  $Cy_{2-k}$  representam um heterociclo aromático monocíclico ou heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 membros excluindo um grupo 1,3-tiazol-5-ila heterociclo; um anel  $Cy_{1-j}$  e um anel  $Cy_{1-k}$  representa um anel benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros; e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0109]Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-m) ou a fórmula geral (I-n) :



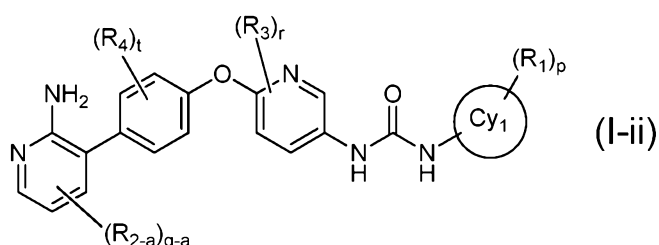
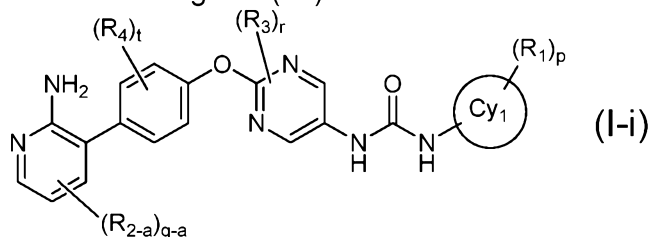
em que um anel  $Cy_{2-m}$  e um anel  $Cy_{2-n}$  representam um anel piridina, um anel pirimidina, um anel pirazolopirimidina, um anel imidazopiridazina, um anel imidazopiridina, um anel pirrolopiridina, um anel imidazopirazina ou um anel pirazolopiridina; um anel  $Cy_{1-m}$  e um anel  $Cy_{1-n}$  representam um anel benzeno, um anel piridina ou um anel pirazol; e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0110] Na presente invenção, o composto representado pela fórmula geral (I-n), em que  $Cy_{2-n}$  é um anel pirimidina é preferivelmente o presente composto de qualquer um de Exemplo 16 - 1 ao Exemplo 16 - 8 como descrito aqui abaixo, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0111] Na presente invenção, o composto representado pela fórmula geral (I-m) ou a fórmula geral (I-n), em que o anel  $Cy_{2-m}$  ou  $Cy_{2-n}$  é um anel imidazopiridazina é preferivelmente o presente composto de qualquer um de Exemplo 22 - 1 ao Exemplo 22 - 67 como descrito aqui abaixo, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0112] Na presente invenção, a fórmula geral (I-m) ou a fórmula geral (I-n) é preferivelmente o presente composto de qualquer um do Exemplo 23 - 1 ao Exemplo 23 - 12 como descrito aqui abaixo, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

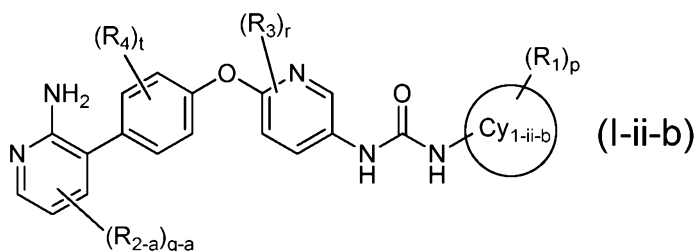
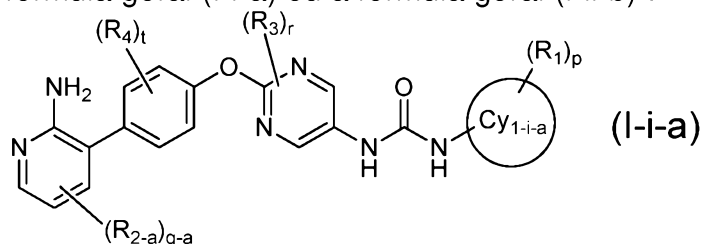
[0113] Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-i) ou a fórmula geral (I-ii) :



em que todos símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

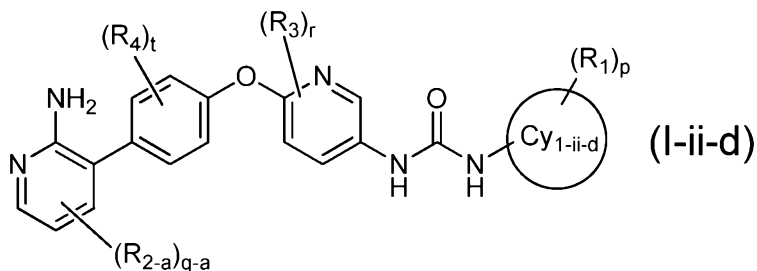
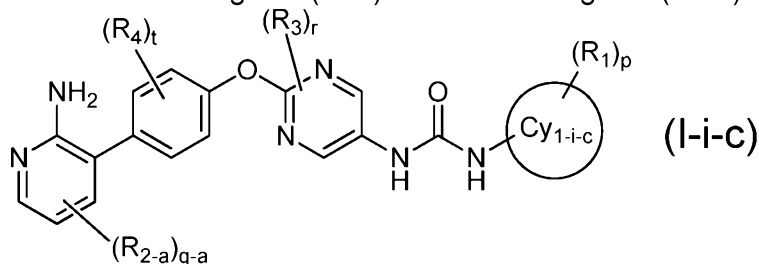
[0114] Na presente invenção, a fórmula geral (I-i) ou a fórmula geral (I-ii) é

preferivelmente a fórmula geral (I-i-a) ou a fórmula geral (I-ii-b) :



em que um anel  $Cy_{1-i-a}$  e um anel  $Cy_{1-ii-b}$  representam um anel benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0115] Na presente invenção, a fórmula geral (I-i) ou a fórmula geral (I-ii) é mais preferivelmente a fórmula geral (I-i-c) ou a fórmula geral (I-ii-d) :

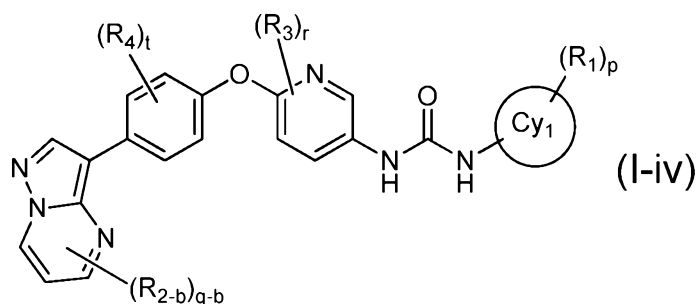
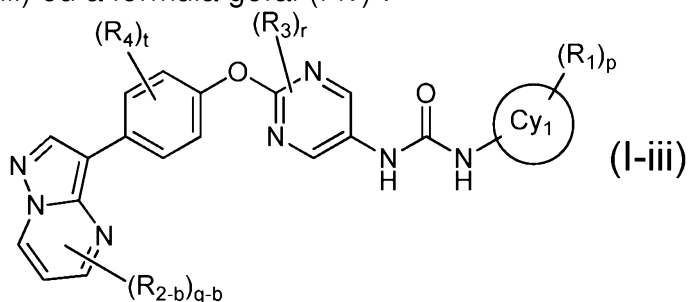


em que um anel  $Cy_{1-i-c}$  e um anel  $Cy_{1-ii-d}$  representam um anel benzeno, um anel piridina ou um anel pirazol e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1] e [5] acima, um sal deste, um N-óxido deste,

um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

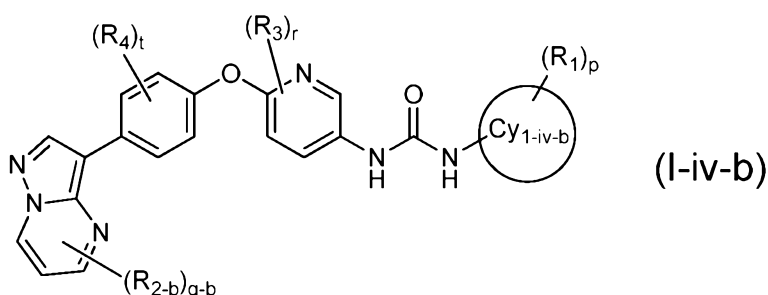
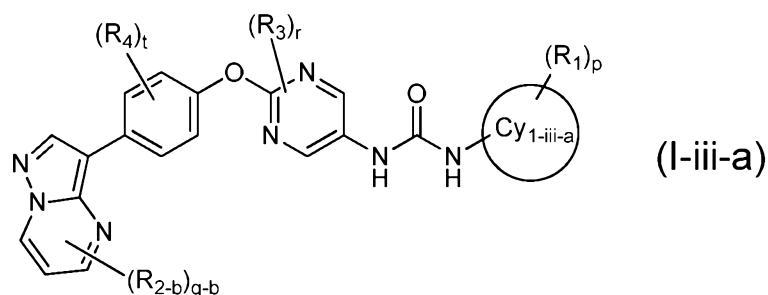
[0116]Na presente invenção, a fórmula geral (I-i) ou a fórmula geral (I-ii) é o mais preferivelmente o presente composto de qualquer um do Exemplo 7, Exemplo 8 - 1 ao Exemplo 8 - 22, Exemplo 9 - 1 ao Exemplo 9 - 3, Exemplo 11, Exemplo 12, Exemplo 13 - 1 ao Exemplo 13 - 4, Exemplo 14 - 1 ao Exemplo 14 - 20 e Exemplo 15 - 1 ao Exemplo 15 - 251, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0117]Na presente invenção, a fórmula geral (I) é ainda mais preferivelmente a fórmula geral (I-iii) ou a fórmula geral (I-iv) :



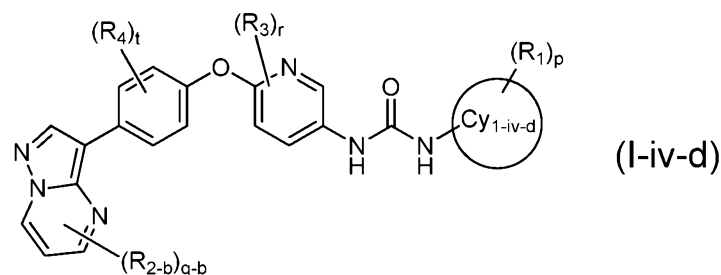
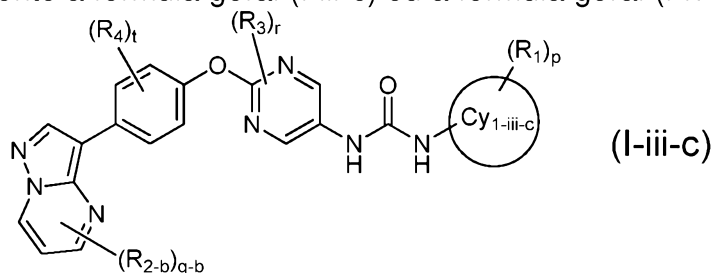
em que todos símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1], [5] e [7] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0118]Na presente invenção, a fórmula geral (I-iii) ou a fórmula geral (I-iv) é preferivelmente a fórmula geral (I-iii-a) ou a fórmula geral (I-iv-b) :



em que um anel  $Cy_{1-iii-a}$  e um anel  $Cy_{1-iv-b}$  representam um anel benzeno ou um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 membros e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1], [5] e [7] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0119] Na presente invenção, a fórmula geral (I-iii) ou a fórmula geral (I-iv) é mais preferivelmente a fórmula geral (I-iii-c) ou a fórmula geral (I-iv-d) :



em que um anel  $Cy_{1-iii-c}$  e um anel  $Cy_{1-iv-d}$  representam um anel benzeno ou um anel piridina e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos em [1], [5] e [7] acima, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste

ou um pró-fármaco deste.

[0120]Na presente invenção, a fórmula geral (I-iii) ou a fórmula geral (I-iv) é o mais preferivelmente o presente composto de qualquer um do Exemplo 20 e Exemplo 21 - 1 ao Exemplo 21 - 134 como descrito aqui abaixo, um sal deste, um N-óxido deste, um solvato deste ou um pró-fármaco deste.

[0121]Todos isômeros são abrangidos pela presente invenção a menos que especificamente estabelecido. Por exemplo, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila e um grupo alcóxi compreendem grupos lineares e ramificados. Além disso, anéis, isômeros em anéis fundidos (formas E, Z, cis e trans), isômeros devido a carbonos assimétricos (formas R e S, formas  $\alpha$  e  $\beta$ , enantiômeros, diastereômeros), substâncias opticamente ativas com propriedades ópticas (formas D, L, d e l), substâncias polares por separação cromatográfica (substâncias de alta-polaridade, substâncias de baixa-polaridade), compostos equilibrados, isômeros rotacionais, misturas destes com quaisquer proporções e misturas racêmicas são todos abrangidos pela presente invenção. Isômeros devido às propriedades tautoméricas também são abrangidos pela presente invenção.

[0122]Na presente invenção, como é evidente a uma pessoa habilitada na técnica, a menos que de outro modo estabelecido o símbolo:



indica que a ligação projeta abaixo do plano do papel (isto é, configuração  $\alpha$ ), o símbolo:



indica que a ligação projeta acima do plano do papel (isto é, configuração  $\beta$ ), o símbolo:



indica que a ligação é a configuração  $\alpha$  ou a configuração  $\beta$ , e o símbolo:



indica que a ligação é uma mistura da configuração  $\alpha$  e a configuração  $\beta$  com quaisquer proporções.

[Sais]

[0123]O composto representado pela fórmula geral (I) pode ser convertido para um sal de acordo com métodos bem conhecidos.

[0124]O sal é preferivelmente um sal farmacologicamente aceitável.

[0125]O sal é preferivelmente solúvel em água.

[0126]O sal pode incluir, por exemplo, sais de adição de ácido, sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso, sais de amônio e sais de amina.

[0127]O sal de adição de ácido pode incluir, por exemplo, sais de ácido inorgânico, tais como cloridretos, bromidretos, iodidretos, sulfatos, fosfatos e nitratos e sais de ácido orgânico, tais como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, trifluoroacetatos, benzenossulfonatos, toluenossulfonatos, isetionatos, glucuronatos e gluconatos.

[0128]O sal de metal alcalino pode incluir, por exemplo, potássio e sódio.

[0129]O sal de metal alcalino-terroso pode incluir, por exemplo, cálcio e magnésio.

[0130]O sal de amônio pode incluir, por exemplo, tetrametilamônio.

[0131]O sal de amina pode incluir, por exemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, benzilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina e N-metil-D-glucamina.

[0132]O presente composto pode ser convertido para um N-óxido de acordo com quaisquer métodos. O N-óxido representa o composto da fórmula geral (I), em que um átomo de nitrogênio deste é oxidado e especificamente pode ser o composto representado pela fórmula geral (I), em que o átomo de nitrogênio em A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub> ou A<sub>6</sub>, que é =N-, é oxidado. Alternativamente, o N-óxido pode ser o composto



representado pela fórmula geral (I), em que o átomo de nitrogênio em Cy<sub>1</sub> e Cy<sub>2</sub>, que são um heterociclo contendo nitrogênio, é oxidado. Além disso, o N-óxido pode ser o composto representado pela fórmula geral (I), em que um grupo amino é oxidado.

[0133]O composto representado pela fórmula geral (I) e um sal deste pode ser convertido para um solvato.

[0134]O solvato é preferivelmente não tóxico e solúvel em água. Solvatos apropriado podem incluir, por exemplo, solvatos com água ou um solvente alcoólico (por exemplo, etanol).

#### [Pró-fármacos]

[0135]Um pró-fármaco do composto representado pela fórmula geral (I) refere-se a um composto que é convertido para o composto representado pela fórmula geral (I) por reação *in vivo* com uma enzima ou ácido gástrico. O pró-fármaco do composto representado pela fórmula geral (I) pode incluir, por exemplo, compostos em que um grupo amino no composto representado pela fórmula geral (I) é acilado, alquilado ou fosfatado (por exemplo, compostos em que um grupo amino no composto representado pela fórmula geral (I) é derivado de eicosanoila, alanila, pentilaminocarbonila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoln-4-il)metoxicarbonila, tetra-hidrofuranila, pirrolidilmetila, pivaloiloximetila, acetoximetila ou terc-butila); compostos em que um grupo hidróxi no composto representado pela fórmula geral (I) é acilado, alquilado, fosfatado ou boratado (por exemplo, compostos em que um grupo hidróxi no composto representado pela fórmula geral (I) é derivado de acetila, palmitoila, propanoila, pivaloila, succinila, fumarila, alanila ou dimetilaminometilcarbonila); compostos em que um grupo carbóxi no composto representado pela fórmula geral (I) é esterificado ou amidatado (por exemplo, compostos em que um grupo carbóxi no composto representado pela fórmula geral (I) é derivado de etil éster, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, 1-{(etoxicarbonil)óxi}etil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-

dioxoln-4-il)metil éster, 1-[[{(ciclo-hexilóxi)carbonil]óxi}etil éster ou metilamida) e semelhantes. Estes compostos podem ser preparados de acordo com os métodos bem conhecidos. O pró-fármaco do composto representado pela fórmula geral (I) pode ser um hidrato ou não-hidrato. O pró-fármaco do composto representado pela fórmula geral (I) pode ser um que é convertido para o composto representado pela fórmula geral (I) sob condições fisiológicas descritas em “Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Medicines)”, vol. 7, “Bunshi Sekkei (Molecular Designs)”, Hirokawa Shoten Co., 1990, páginas 163 - 198.

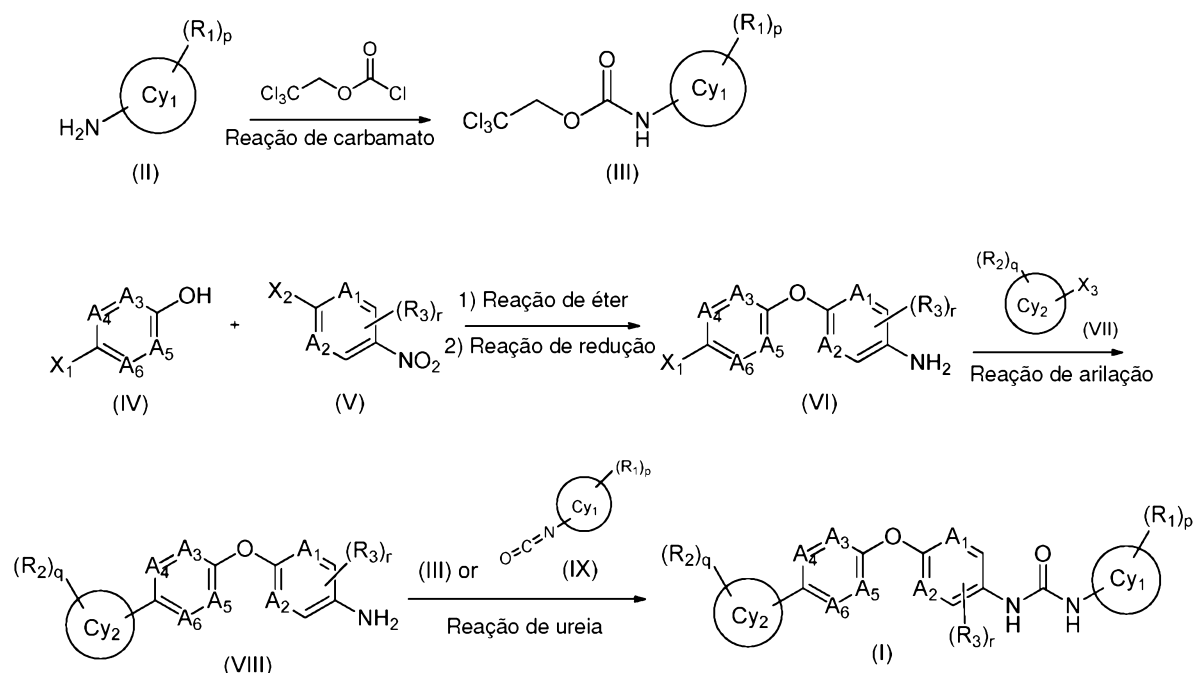
[0136]Os átomos que constituem o composto representado pela fórmula geral (I) podem, respectivamente, ser substituídos com isótopos deste (por exemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{C1}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$  e semelhantes).

[Método de produção do presente composto]

[0137]O presente composto representado pela fórmula geral (I) pode ser produzido de acordo com os métodos bem conhecidos, por exemplo, os métodos descritos aqui abaixo, métodos equivalentes destes ou métodos descritos nos exemplos. Nos métodos de produção descritos aqui abaixo, os compostos de partida podem ser sais. Os sais podem incluir os descritos como sais farmacologicamente aceitáveis da fórmula geral (I).

[0138]O presente composto da fórmula geral (I) pode ser preparado, por exemplo, de acordo com o seguinte esquema de reação:

## Esquema de reação



em que  $\text{X}_1$  representa um grupo ácido borônico ( $-\text{B}(\text{OH})_2$ ) ou um grupo éster boronato ( $-\text{B}(\text{ORi})(\text{ORii})$ ), em que  $\text{Ri}$  e  $\text{Rii}$  representam um grupo alquila C1-3 e  $\text{Ri}$  e  $\text{Rii}$  podem em conjunto formar um anel, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ila);  $\text{X}_2$  representa um halogênio;  $\text{X}_3$  representa um halogênio; e outros símbolos representam os mesmos significados como os descritos no [1] acima.

[0139]O presente composto tendo um grupo amino, um grupo éster e um grupo hidróxi pode ser produzido realizando as reações até a reação de derivação de ureia como indicado no esquema de reação acima com um composto que pode ser opcionalmente protegido com um grupo de proteção convencionalmente usado para os grupos mencionados acima como descrito em, por exemplo, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edição (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)" seguido por uma reação de desproteção bem conhecida ou a reação de desproteção descrita em, por exemplo, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edição (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

[0140]No esquema de reação, a etapa de reação (reação de derivação de carbamato) de produzir o composto representado pela fórmula geral (III) a partir do composto representado pela fórmula geral (II) é bem conhecida. O composto representado pela fórmula geral (III) obtido desse modo pode ser produzido, por exemplo, permitindo a reação do composto representado pela fórmula geral (II) com cloreto de 2,2,2-tricloroetoxicarbonila em um solvente orgânico (por exemplo, piridina, acetato de etila, cloreto de metileno, dioxano, éter dietílico ou um solvente apropriadamente misto destes) ou em um solvente misto do solvente orgânico com água na presença ou ausência de uma base (por exemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, hidrogenocarbonato de sódio) em uma temperatura de cerca de -20 °C a 80 °C.

[0141]No esquema de reação, a etapa de reação (reação de eterificação, reação de redução) de produzir o composto representado pela fórmula geral (VI) a partir do composto representado pela fórmula geral (IV) é bem conhecida. O composto representado pela fórmula geral (VI) obtido desse modo pode ser produzido, por exemplo, permitindo a reação do composto representado pela fórmula geral (IV) e do composto representado pela fórmula geral (V) em um solvente orgânico (por exemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metanol, acetonitrila, tetra-hidrofurano ou um solvente apropriadamente misto destes) ou em um solvente misto do solvente orgânico com água na presença de uma base (por exemplo, fluoreto de potássio, carbonato de potássio, fosfato tripotássio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, trietilamina) em uma temperatura de cerca de 0 °C a 120 °C e submetendo o composto obtido à reação sob uma atmosfera de hidrogênio em um solvente orgânico (por exemplo, metanol, etanol, acetato de etila, tetra-hidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano ou um solvente apropriadamente misto destes) ou em um solvente misto do solvente orgânico com água na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de prata (por exemplo, acetato de prata),

um catalisador de platina (por exemplo, platina-carbono, óxido de platina), um catalisador de ródio (por exemplo, ródio-carbono), um catalisador de ferro (por exemplo, acetato de ferro), um catalisador de rutênio (por exemplo, rutênio-carbono), um catalisador de paládio (por exemplo, paládio-carbono, hidróxido de paládio), um catalisador de zinco (brometo de zinco, iodeto de zinco, acetato de zinco, níquel de Raney ou um catalisador apropriadamente misto destes) em uma temperatura de temperatura ambiente a cerca de 80 °C ou submetendo à reação em um solvente orgânico (por exemplo, ácido acético, ácido clorídrico, etanol, metanol, dimetilformamida, tolueno ou um solvente apropriadamente misto destes) ou em um solvente misto do solvente orgânico com água na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de ferro (por exemplo, ferro, cloreto de ferro, cloreto de ferro-amônio), um catalisador de zinco (por exemplo, zinco), um catalisador de níquel (por exemplo, cloreto de níquel), um catalisador de índio (por exemplo, índio), um catalisador de estanho (por exemplo, estanho, cloreto de estanho ou um catalisador apropriadamente misto destes) em uma temperatura de temperatura ambiente a cerca de 80 °C.

[0142]No esquema de reação, a etapa de reação (reação de derivação de arila) de produzir o composto representado pela fórmula geral (VIII) a partir do composto representado pela fórmula geral (VI) é bem conhecida. O composto representado pela fórmula geral (VIII) obtido desse modo pode ser produzido, por exemplo, permitindo à reação do composto representado pela fórmula geral (VI) e do composto representado pela fórmula geral (VII) em um solvente orgânico (por exemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, um álcool (por exemplo, metanol, etanol, álcool isopropílico, carbonato de dietila, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno ou um solvente apropriadamente misto destes) ou em um solvente misto do solvente orgânico com água, na presença ou ausência de uma base (por exemplo, carbonato de cézio, acetato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, lítio-t-

butóxido, carbonato de prata, fosfato tripotássio, trietilamina ou uma base apropriadamente mista destes) em um catalisador (por exemplo, um catalisador de paládio (por exemplo, hidróxido de paládio, acetato de paládio, bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio, tetracis(trifenilfosfino) de paládio(0), bis(trifenilfosfino)-dicloropaládio (II) ou um catalisador apropriadamente misto destes) em uma temperatura de temperatura ambiente a cerca de 120°C.

[0143]No esquema de reação, a etapa de reação (reação de derivação de ureia) de produzir o presente composto representado pela fórmula geral (I) a partir do composto representado pela fórmula geral (VIII) é a reação realizada com o composto representado pela fórmula geral (VIII) e o composto representado pela fórmula geral (III) ou fórmula geral (IX) sob às condições descritas nos exemplos aqui ou sob às condições bem conhecidas.

[0144]No esquema de reação, os compostos usados como materiais de partida e representados pelas fórmulas gerais (II), (IV), (V), (VI) e (IX) são bem conhecidos ou podem ser facilmente produzidos de acordo com os métodos bem conhecidos, por exemplo, o método descrito em "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edição (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

[0145]O presente composto da fórmula geral (I) pode ser alternativamente produzido submetendo à reação de derivação de ureia ao composto representado pela fórmula geral (II) e um derivado de carbamato de 2,2,2-tricloroetila produzido a partir do composto representado pela fórmula geral (VIII) no esquema de reação acima e cloreto de 2,2,2-tricloroetoxicarbonila.

[0146]Os presentes compostos representados pela fórmula geral (I) exceto os indicados acima podem ser produzidos de acordo com os métodos descritos nos exemplos aqui ou as combinações de métodos bem conhecidos, por exemplo, o método descrito em "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to

Functional Group Preparations 2ª Edição (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

[0147]As reações respectivas que envolvem o aquecimento, como descritas aqui, podem ser realizadas, como evidente a uma pessoa habilitada na técnica, em um banho de água, um banho de óleo, um banho de areia ou com micro-ondas.

[0148]Nas reações respectivas, como descritas aqui, um reagente sustentado em uma fase sólida de um polímero de alto peso molecular (por exemplo, poliestireno, poliácridamida, polipropileno, polietilenoglicol) pode ser apropriadamente usado.

[0149]Nas reações respectivas, como descritas aqui, os produtos de reação podem ser purificados por meios de purificação convencionais, por exemplo, por métodos incluindo destilação sob pressão normal ou reduzida, cromatografia líquida de alta velocidade usando gel de sílica ou silicato de magnésio, cromatografia de camada delgada, resinas de troca iônica, resinas descontaminantes ou cromatografia em coluna ou lavagem e recristalização. A purificação pode ser realizada depois de cada etapa de reação ou pode ser realizada depois de mais uma etapa de reação.

[Toxicidade]

[0150]O presente composto tem toxicidade suficientemente baixa. O presente composto não causa, por exemplo, hepatotoxicidade ou disfunção gastrointestinal e tem baixa transição cerebral. Assim, o presente composto pode ser usado seguramente como um medicamento.

[Aplicação aos medicamentos]

[0151]O presente composto exibe atividade inibidora de Trk e, assim, é útil como um agente profilático e/ou terapêutico para as doenças relacionadas a Trk, por exemplo, dor, prurido, disfunção do trato urinário inferior, asma, rinite alérgica, doença inflamatória intestinal e doença de Chagas.

[0152]Mais especificamente, a dor pode incluir, por exemplo, dor de osteoartrite, dor do câncer, dor lombar crônica, dor lombar de osteoporose, dor de fratura óssea, dor de artrite reumatoide, dor neuropática, dor pós-herpética, dor de neuropatia diabética, fibromialgia, dor de pancreatite, dor de cistite intersticial, dor de endometriose, dor de síndrome do intestino irritável, enxaqueca, dor pós-operatória, dor de pulpíte e semelhantes. Purido pode incluir purido cutâneo sistêmico, purido cutâneo localizado, purido cutâneo senil, purido gestacional, purido ani, purido vulvar e semelhantes. Doença inflamatória intestinal pode incluir, por exemplo, colite ulcerativa, doença de Crohn e semelhantes.

[0153]O presente composto é particularmente útil como um agente profilático e/ou terapêutico para a dor.

[0154]O presente composto pode ser administrado como uma combinação de fármaco com um outro fármaco de modo a:

- 1) complementar e/ou realçar o efeito profilático e/ou terapêutico do composto;
- 2) melhorar a cinética e absorção e reduzir a dosagem do composto; e/ou
- 3) aliviar o efeito colateral do composto.

[0155]O fármaco de combinação do presente composto e um outro fármaco podem ser administrados na forma de uma formulação contendo ambos os componentes ou podem ser administrados como formulações separadas. Administração de formulações separadas pode incluir administração simultânea e administração sequencial. Na administração sequencial, o presente composto pode ser primeiro administrado seguido por um outro fármaco ou um outro fármaco pode ser primeiro administrado seguido pelo presente composto. A conduta respectiva de administração pode ser a mesma ou diferente.

[0156]A doença para que o fármaco de combinação exiba o efeito profilático e/ou terapêutico não é particularmente limitada e pode ser a doença que pode



complementar e/ou realçar o efeito profilático e/ou terapêutico do presente composto.

[0157]Um outro fármaco para complementar e/ou realçar o efeito profilático e/ou terapêutico do presente composto para a dor pode incluir, por exemplo, acetaminofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteróide, um opióide, um antidepressivo, um agente anti-epilético, um antagonista de N-metil-D-aspartato, um relaxante muscular, um agente anti-arrítmico, um esteroide e um bisfosfonato.

[0158]O fármaco anti-inflamatório não esteróide pode incluir, por exemplo, sasapirina, salicilato de sódio, aspirina, formulações de aspirina tais como aquelas contendo aspirina-dialuminato, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, clinorila, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacina farnesil, acemetacina, maleato de proglumetacina, anfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetil, cetoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, alminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenâmico, mefenamato de alumínio, ácido tolfenâmico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, pomada de Napageln, epirizol, cloridreto de tiaramida, cloridreto de tinoridina, emorfazona, sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipylo-N, Sorbon, remédios para resfriado de pilina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, meloxicam, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, formulações contendo remédios para resfriado de simetrida e não-pilina e semelhantes.

[0159]O opióide pode incluir, por exemplo, codeína, fentanila, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxiconona, oximorfona, propoxifeno e semelhantes.

[0160]O antidepressivo pode incluir, por exemplo, antidepressivos tricíclicos (por exemplo, cloridreto de amitriptilina, cloridreto de imipramina, cloridreto de

clomipramina, cloridreto de dosulepina, cloridreto de nortriptilina, cloridreto de lofepramina, maleato de trimipramina, amoxapina), antidepressivos tetracíclicos (por exemplo, cloridreto de maprotilina, cloridreto de mianserina, maleato de setiptilina), inibidores de monoamina oxidase (MAO) (cloridreto safazina), inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (SNRIs) (por exemplo, cloridreto de milnaciprana, cloridreto de venlafaxina), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs) (por exemplo, maleato de fluvoxamina, cloridreto de paroxetina, cloridreto de fluoxetina, cloridreto de citalopram), inibidores de recaptção de serotonina (por exemplo, cloridreto de trazodona) e semelhantes.

[0161]O agente anti-epilético pode incluir, por exemplo, fenobarbital, Puridomin, fenitoina, etossuximida, zonisamida, nitrazepam, clonazepam, carbamazepina, valproato de sódio, acetazolamida, sultiame e semelhantes.

[0162]O antagonista de N-metil-D-aspartato pode incluir, por exemplo, cloridreto de quetamina, cloridreto de amantadina, cloridreto de memantina, dextrometorfano, metadona e semelhantes.

[0163]O relaxante muscular pode incluir, por exemplo, succinilcolina, suxametônio, brometo de vecurônio, brometo de pancrônio, dantroleno sódico e semelhantes.

[0164]O agente anti-arrítmico pode incluir, por exemplo, procainamida, disopiramida, cibenzolina, pirmenol, lidocaína, mexiletina, aprindina, pilsicainida, flecainida, propafenona, propranolol, atenolol, bisoprolol, amiodarona, sotalol, verapamila, diltiazem, bepridil e semelhantes.

[0165]O esteroide pode incluir, por exemplo, como medicamentos externos, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, pudesonida, valerato de diflucortolona, ancinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de

dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, valerato acetato de prednisolona, fluocinolona acetonida, propionato de peclometasona, triamcinolona acetonida, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona, fludroxicortida e semelhantes.

[0166]Como medicamentos para o uso interno ou para a injeção, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, metilsuccinato sódico de prednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetonida, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona e semelhantes podem ser incluídos.

[0167]Como inalantes, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacorte, suleptanato de metilprednisolona, metilsuccinato sódico de prednisolona e semelhantes podem ser incluídos.

[0168]O bisfosfonato pode incluir, por exemplo, etidronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, minodronato e semelhantes.

[0169]A razão de massa do presente composto e um outro fármaco não é particularmente limitada.

[0170]Qualquer combinação de dois ou mais tipos de um outro fármaco pode ser administrada.

[0171]Um outro fármaco para complementar e/ou realçar o efeito profilático

e/ou terapêutico do presente composto pode abranger não apenas os que foram identificados até os dados, mas também os que serão identificados no futuro com base no mecanismo acima.

[0172]O presente composto ou o fármaco de combinação do presente composto e um outro fármaco que é usado para o propósito descrito acima são geralmente formulados como uma composição farmacêutica apropriada com um portador farmaceuticamente aceitável e, em seguida, administrados sistemicamente ou topicamente por administração oral ou parenteral.

[0173]A dosagem pode variar de acordo com idade, peso, sintomas, efeito terapêutico, modo de administração, período de tratamento e semelhantes e pode ser uma de várias administrações orais por dia na faixa de 1 mg a 1000 mg por dose por adulto ou uma de várias administrações parenterais por dia na faixa de 0,1 mg a 100 mg por dose ou administração intravenosa contínua por 1 hora a 24 horas por dia por adulto.

[0174]Como descrito acima, a dosagem pode variar de acordo com várias condições, assim, a dosagem suficiente pode ser certamente inferior à quantidade descrita acima ou a quantidade superior a acima, pode ser necessária.

[0175]O presente composto ou o fármaco de combinação do presente composto e um outro fármaco podem ser administrados como uma forma de dosagem sólida oral para o uso interno, um medicamento líquido interno ou uma injeção, um medicamento externo, um supositório, uma solução oftálmica ou uma inalação para a administração parenteral.

[0176]A forma de dosagem sólida oral para o uso interno pode incluir comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos e semelhantes. As cápsulas podem incluir cápsulas duras e cápsulas moles. Os comprimidos podem incluir comprimidos sublinguais, emplastos orais, comprimidos de desintegração oral e semelhantes.

[0177]Na forma de dosagem sólida para o uso interno, uma ou mais

substâncias ativas por si podem ser formuladas ou podem ser formuladas após a mistura destas com um excipiente (lactose, manitol, glicose, celulose microcristalina, amido e semelhantes), um aglutinante (hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, aluminato metassilicato de magnésio e semelhantes), um desintegrante (celulose glicolato de cálcio e semelhantes), um lubrificante (estearato de magnésio e semelhantes), um estabilizante, uma solução adjuvante (ácido glutâmico, ácido aspártico e semelhantes) de acordo com os métodos convencionais. A forma de dosagem sólida pode ser opcionalmente revestida com um agente de revestimento (sacarose, gelatina, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e semelhantes) e pode ser revestida com duas ou mais camadas. A forma de dosagem sólida pode ainda abranger cápsulas de uma substância absorvível tal como gelatina.

[0178]O medicamento líquido interno pode incluir águas, suspensões, emulsões, xaropes, elixires farmacologicamente aceitáveis e semelhantes. No medicamento líquido, uma ou mais substâncias ativas são dissolvidas, colocadas em suspensão ou emulsificadas em um diluente de uso geral (água purificada, etanol ou uma solução mista deste). O medicamento líquido pode conter ainda um agente umectante, um agente de suspensão, um agente emulsificador, um agente adoçante, um agente aromatizante, um aroma, um preservante, um agente tamponante e semelhantes.

[0179]A forma de dosagem do medicamento externo para a administração parenteral pode incluir, por exemplo, pomadas, géis, cremes, cataplasmas, emplastos e adesivos sensíveis à pressão, linimentos, agentes atomizados, inalações, pulverizadores, aerossóis, soluções oftálmicas, soluções nasais e semelhantes. As formas de dosagem contêm uma ou mais substâncias ativas e podem ser preparadas de acordo com os métodos bem conhecidos ou formulações que são geralmente usadas.

[0180]Agentes atomizados, inaladores e pulverizadores podem conter, além

de um diluente que é geralmente usado, um estabilizador tal como hidrogenossulfito de sódio e um agente tamponante que confere a isotonicidade, por exemplo, cloreto de sódio, citrato de sódio ou um agente de isotonicidade tal como ácido cítrico. Os métodos para produzir pulverizadores são especificamente descritos em, por exemplo, US 2.868.691 e US 3.095.355.

[0181]A injeção para a administração parenteral pode abranger injeções na forma de solução, suspensão, emulsão e sólido que é dissolvido ou colocado em suspensão em um solvente no uso. A injeção pode ser usada dissolvendo, suspendendo ou emulsificando uma ou mais substâncias ativas em um solvente. O solvente pode ser, por exemplo, água destilada para a injeção, solução salina, óleo vegetal, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcoois tais como etanol e combinações destes. A injeção pode conter ainda um estabilizador, uma solução adjuvante (ácido glutâmico, ácido aspártico, Polisorbate 80<sup>®</sup> e semelhantes), um agente de suspensão, um agente emulsificador, um agente suavizante, um agente tamponante, um preservante e semelhantes. A injeção pode ser produzida por esterilização na etapa final ou através da técnica asséptica. Agentes sólidos assépticos, por exemplo, produtos liofilizados podem ser fabricados e dissolvidos em água destilada esterilizada ou asséptica ou outros solventes para a injeção antes do uso.

[0182]Outras composições para a administração parenteral podem incluir supositórios para administração retal e pessários para administração vaginal que contêm uma ou mais substâncias ativas e são formuladas de acordo com os métodos convencionais.

[0183]Na presente invenção, “um artigo de fabricação” compreende (1) uma composição farmacêutica incluindo o presente composto ou uma composição farmacêutica na forma de uma combinação de fármaco incluindo o presente composto com um fármaco concomitante exceto o presente composto, (2) um recipiente contendo a composição e (3) pelo menos um de uma instrução, uma

descrição, um folheto informativo e uma etiqueta do produto (incluindo os que correspondem a uma etiqueta e uma etiquetagem nos Estados Unidos), todos dos quais indicam que a composição pode ser usada para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk, opcionalmente, em combinação com um fármaco concomitante apropriado (preferivelmente acetaminofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteróide, um opióide, um antidepressivo, um agente anti-epilético, um antagonista de N-metil-D-aspartato, um relaxante muscular, um agente anti-arrítmico, um esteroide e/ou um bisfosfonato).

[0184]O folheto informativo, como aqui usado, significa um documento oficial ligado a um medicamento que fornece a informação necessária para o uso apropriado do medicamento e corresponde a “Tenpu Bunsho” (também referido como “Nou-gaki”) de acordo com a Lei de Assuntos Farmacêuticos no Japão, “Sumário de Características de Produto (SPC ou SmPC)” de acordo com a Diretriz em EU, “Folheto Informativo US (USPI)” de acordo com Regulamentações Federais nos Estados Unidos e documentos equivalentes em outros lugares.

[0185]A informação fornecida por estes documentos é especificamente prescrita nos Artigos 52, 54 e 68 (4) e semelhantes na Lei de Assuntos Farmacêuticos (veja, se necessário, Notificação N<sup>os</sup> 606 e 607 do Departamento de Assuntos Farmacêuticos como de 25 de Abril de 1997 e/ou notificações relacionadas) para “Tenpu Bunsho” no Japão, por Diretriz 2001/83/EC Artigo 11 e semelhantes (veja, se necessário, Uma orientação sobre SmPC e/ou orientações relacionadas) para Sumário de Características de Produto em EU, e por 21 CFR 201.100 e semelhantes (veja, se necessário, 21 CFR 201.57 e/ou Regulamentações Federais relacionadas) para Folheto Informativo US nos Estados Unidos e, geralmente, inclui informação de indicações, dosagem e administração, método de administração, advertências e/ou contraindicações.

[0186]Nos Estados Unidos, 21 CFR 201 Subparte B necessita que além do

Folheto Informativo US, um rótulo ou uma rotulagem (ou etiquetagem) deveria conter uma parte ou toda a informação fornecida no Folheto Informativo US. Um rótulo aqui, significa aquele diretamente fornecido em um recipiente e uma rotulagem significa o conceito que abrange o rótulo, impressão em pacotes e impressos acoplados a artigos de fabricação.

[0187]Na presente invenção, o termo “recipiente” significa aquele que diretamente acomoda a composição farmacêutica compreendendo o presente composto ou a composição farmacêutica na forma de uma combinação de fármaco incluindo o presente composto com um fármaco concomitante exceto o presente composto e também pode ser referido como “um recipiente imediato”, “um envoltório imediato”, “uma vedação interna” ou semelhantes. O recipiente inclui, por exemplo, latas, garrafas, caixas, ampolas, frascos, tubos, recipientes de dose unitária para gotas oftálmicas, papel, pano, plásticos, sacos de plástico, folhas de SP, folhas de PTP, recipientes de plástico e semelhantes.

[0188]O recipiente contendo a composição farmacêutica é combinado com pelo menos um de uma instrução, uma descrição, um folheto informativo e uma etiqueta do produto (incluindo aquele correspondendo a uma etiqueta ou etiquetagem nos Estados Unidos), como descrito acima e, em seguida, pode ser geralmente empacotado em um recipiente externo ou um invólucro externo e distribuído ao mercado.

[0189]A presente invenção também divulga um método para a propaganda de uma composição farmacêutica compreendendo o presente composto ou uma composição farmacêutica na forma de uma combinação de fármaco incluindo o presente composto com um fármaco concomitante, o método incluindo encorajar um observador alvo a usar a composição para profilaxia e/ou terapia de doença relacionada a Trk.

[0190]O método acima envolve distribuir ao público a informação que



descreve o valor, particularmente, um benefício para a saúde do uso, em profilaxia e/ou terapia para as doenças relacionadas a Trk, a composição farmacêutica incluindo o presente composto ou a composição farmacêutica na forma do fármaco de combinação incluindo o presente composto com um outro fármaco concomitante. Tal informação é distribuída através de um meio de propaganda apropriado além de comunicação verbal. O meio de propaganda pode ser qualquer um de jornal, revistas, televisão, rádio, vídeo, brochuras, folhetos, cartazes, sistemas de redes sociais, e-mail, sinais eletrônicos, sinalização digital, anúncios de internet (homepages/sites, banners publicitários e semelhantes), propaganda ao ar livre (placas de cartaz, letreiros de neon, grandes ecrãs e semelhantes), propagandas de transporte (propagandas suspensas em trens, ônibus, táxis e semelhantes, propagandas acima das janelas e ao lado das portas de trens, ônibus, táxis e semelhantes, propagandas em estações), propagandas em cinemas (propagandas em telas nas salas de cinema), propagandas POP (propagandas na frente de lojas e em lojas), propagandas diretas (mala direta, encartes de jornais, panfletos), propagandas especiais (propagandas de novidade tais como calendários, canetas e semelhantes), outras propagandas (*skywriting*, propagandas em bancos e semelhantes). Uma pessoa habilitada na técnica pode facilmente produzir os meios de propaganda.

[0191]A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos e abreviações usados aqui têm os mesmos significados como são usualmente entendido por uma pessoa habilitada na técnica a qual a presente invenção pertence.

[0192]O presente pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Japonesa N<sup>os</sup> 2013-029563 e 2013-141246 depositados respectivamente em 19 de Fevereiro de 2013 e 5 de Julho de 2013, todo o conteúdo dos quais estão incorporados aqui como referência.

[0193]Os conteúdos de todo o Documento de Patente e Documento de Não-Patente ou referências explicitamente citadas aqui podem ser inteiramente incorporados aqui como uma parte do presente relatório descritivo.

#### EXEMPLOS

[0194]A presente invenção é, em seguida, especificamente descrita por via de Exemplos que não limitam a presente invenção.

[0195]Os solventes indicados em colchetes descritos em separação cromatográfica e seções de TLC indicam solventes de eluição ou solventes de desenvolvimento usados e as proporções são expressadas em razão de volume.

[0196]Os solventes indicados em colchetes descritos nas seções de RMN indicam os solventes usados para as medições.

[0197]LC-MS/ELSD foi realizada sob as seguintes condições:

{Coluna: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (diâmetro de partícula:  $1,7 \times 10^{-6}$  m; comprimento de coluna:  $30 \times 2,1$  mm I.D.); taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura de coluna: 40 °C; fase móvel (A) : solução aquosa de ácido trifluoroacético a 0,1 %; fase móvel (B) : solução de ácido trifluoroacético-acetonitrila a 0,1 %; gradiente (a razão de fase móvel (A) : fase móvel (B)): [0 min] 95 : 5; [0,1 min] 95 : 5; [1,2 min] 5 : 95; [1,4 min] 5 : 95; [1,41 min] 95 : 5; [1,5 min] 95 : 5; detector: UV(PDA), ELSD, MS}

[0198]Os compostos aqui descritos foram nomeados usando um programa de computador, geralmente, de acordo com sistema de nomenclatura IUPAC, ACD/Name<sup>®</sup>, ou Chemdraw Ultra (versão 12.0, Cambridge Soft), ou de acordo com o sistema de nomenclatura IUPAC.

#### Exemplo 1: 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol

[0199]A uma solução de 1H-pirazol (0,39 g) em dimetilsulfóxido (em seguida, abreviada como DMSO) (5,2 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (0,7 g). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 40 minutos. À mistura de reação foi gradualmente adicionado 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (1,1 g)

e a mistura de reação foi ainda agitada por 90 minutos. A mistura de reação foi vertida com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : Acetato de Etila = 10 : 1 → 2 : 1) para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (0,43 g).

TLC : Rf 0,43 (Hexano : Acetato de Etila = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,61 - 6,64 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 2H).

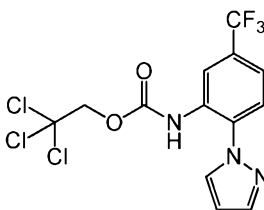
Exemplo 2: 2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

[0200]A uma solução do composto produzido no exemplo 1 (430 mg) em metanol (16 mL) foi adicionado paládio-carbono (5 % de umidade, 380 mg). A mistura de reação foi colocada em uma atmosfera de hidrogênio e agitada na temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (nome comercial) seguido por concentração do filtrado para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (357 mg).

TLC : Rf 0,56 (Hexano : Acetato de Etila = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,10 (s, 2H), 6,52 - 6,56 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Exemplo 3: 2,2,2-tricloroetil(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-carbamato



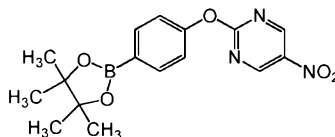
[0201]A uma solução do composto produzido no exemplo 2 (356 mg) em acetato de etila (8 mL) foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio (400 mg) e

carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetila (430 mg). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 150 minutos. A mistura de reação foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de magnésio e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : Acetato de Etila = 10 : 1 → 2 : 1) para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (610 mg).

TLC : Rf 0,60 (Hexano : Acetato de Etila = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,93 (s, 2H), 6,63 - 6,66 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).

Exemplo 4: 5-nitro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)-pirimidina

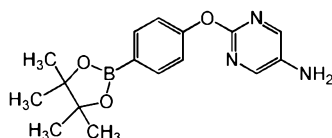


[0202]A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10 g) em tetra-hidrofurano (em seguida, abreviada como THF) (91 mL) foram adicionadas trietilamina (7 mL) e 2-cloro-5-nitropirimidina (7,6 g). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. A mistura de reação foi diluída em acetato de etila e lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de sódio e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (17 g).

TLC : Rf 0,45 (Hexano : Acetato de Etila = 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,35 (s, 12H), 7,20 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 9,31 (s, 2H).

Exemplo 5: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)-pirimidin-5-amina

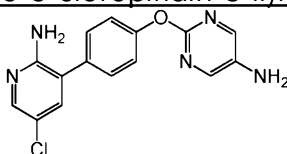


[0203]A uma solução do composto produzido no exemplo 4 (17 g) em uma mistura de etanol (187 mL) e acetato de etila (94 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (20 % de umidade, 1,56 g). A mistura de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 35 °C por 4 horas. A mistura de reação foi adicionada com metanol (90 mL) e carbono ativado (0,32 g) e agitada na temperatura ambiente por 5 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (nome comercial) seguido por concentração do filtrado. Ao resíduo obtido foi adicionado um solvente misto 1:1 de éter terc-butil metílico/hexano e o sólido precipitado foi filtrado para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (12,8 g).

TLC : Rf 0,29 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,33 (s, 12H), 3,51 (br s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,06 (s, 2H).

Exemplo 6: 2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-amina



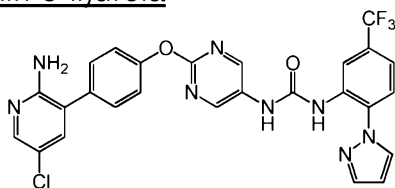
[0204]A uma solução do composto produzido no exemplo 5 (1 g) em uma mistura de 2-propanol (6,4 mL) e 1,2-dimetoxietano (1,6 mL) foram adicionados 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (662 mg), solução aquosa de fosfato potássico (2 M, 3,2 mL) e dicloreto de bis(trifenilfosfinopaládio) (112 mg). A mistura de reação foi agitada em uma atmosfera de argônio a 85 °C por 2 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída em acetato de etila e, em seguida, lavada com água. A camada orgânica obtida foi retro extraída com ácido clorídrico (0,5 M, 120 mL). A camada aquosa obtida foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre

sulfato de sódio e, em seguida, filtrada. A camada orgânica obtida foi concentrada em torno de 100 mL. A solução concentrada foi purificada em cromatografia em coluna (Fuji Silysia Chromatorex NH DM1020 (nome comercial), acetato de etila) para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (857 mg).

TLC : Rf 0,32 (Diclorometano : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,28 (br s, 2H), 5,82 (br s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (s, 2H).

Exemplo 7: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



[0205]A uma solução do composto produzido no exemplo 6 (400 mg) e o composto produzido no exemplo 3 (513 mg) em N,N-dimetilacetamida (em seguida, abreviada como DMA) (2,6 mL) foi adicionada trietilamina (0,018 mL). Em uma atmosfera de argônio, a mistura de reação foi agitada a 65 °C por 21 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, diluída em acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada três vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e, em seguida, concentrada. O resíduo obtido foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano : Acetato de Etila = 2 : 1) para se obter o presente composto tendo as seguintes características físicas (465 mg).

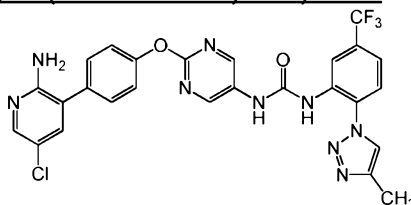
TLC : Rf 0,29 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (br s, 2H), 6,68 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,71 (br s, 1H), 9,97 (br s, 1H).

Exemplo 8

[0206]O procedimento similar como Exemplo 7 foi realizado com um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

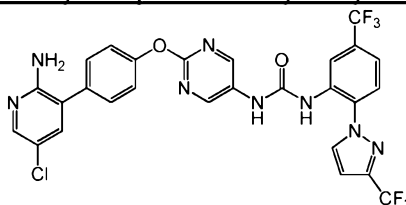
Exemplo 8 - 1: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,21 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,38 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 8 - 2: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)ureia



TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,48 (s, 1H).

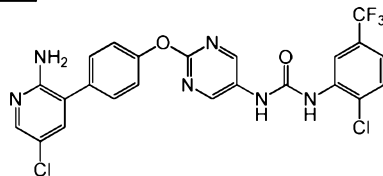
Exemplo 8 - 3: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,69 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 3H),

8,71 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Exemplo 8 - 4: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,52 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Exemplo 8 - 5: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)ureia

TLC : Rf 0,36 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,54 - 8,59 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,98 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 8 - 6: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,27 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 8 - 7: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)ureia

TLC : Rf 0,62 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).



Exemplo 8 - 8: 1-(2-(3-acetil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,34 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

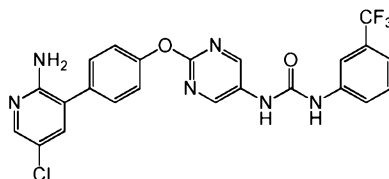
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,58 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Exemplo 8 - 9: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,37 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,81 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Exemplo 8 - 10: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,47 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,42 - 7,53 (m, 4H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 2H), 8,73 (s, 2H).

Exemplo 8 - 11: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,38 - 7,55 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,51 - 8,55 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 8 - 12: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,55 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,15 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 9,83 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Exemplo 8 - 13: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,63 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,19 (s, 3H), 5,84 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 8 - 14: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,30 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 8 - 15: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,19 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,44 (d, 3H), 4,92 (quint., 1H), 5,23 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28 - 8,31 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,69 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Exemplo 8 - 16: 1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,46 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 8 - 17: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,36 (d, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 8 - 18: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,26 (Acetato de Etila : Hexano = 1 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Exemplo 8 - 19: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,53 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,25 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 8 - 20: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,39 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,20 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo 8 - 21: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,28 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,19 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,46 - 7,63 (m, 4H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 8 - 22: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

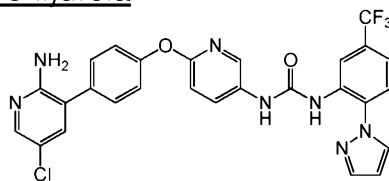
TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

Exemplo 9

[0207]Os procedimentos similares como Exemplo 4  $\rightarrow$  Exemplo 5  $\rightarrow$  Exemplo 6  $\rightarrow$  Exemplo 7 foram realizados com 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina ou 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina no lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina; 2-cloro-5-nitropiridina no lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina; e o composto produzido no exemplo 3 ou um composto carbamato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

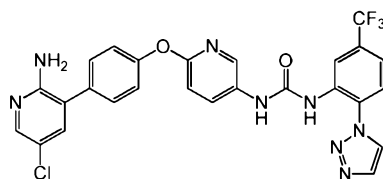
Exemplo 9 - 1: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)ureia



TLC : Rf 0,62 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,93 - 7,94 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Exemplo 9 - 2: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)ureia



TLC : Rf 0,69 (Acetato de Etila);

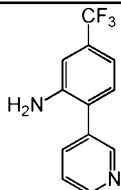
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Exemplo 9 - 3: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil-3-(6-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)ureia

TLC : Rf 0,27 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,55 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Exemplo 10: 2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)anilina



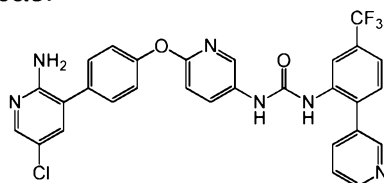
[0208]A uma solução de 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (10 g) e ácido 3-piridinoborônico (5,63 g) em acetonitrila (20 mL) foram adicionados água (10 mL), carbonato de sódio (14,57 g) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (1,46 g). Em uma atmosfera de argônio, a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 14 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : Acetato de Etila = 1 : 0  $\rightarrow$  0 : 1), lavada com hexano e, em seguida, seca para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (7,62 g).

TLC : Rf 0,56 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,40 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Exemplo 11: 1-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

[0209]Os procedimentos similares como Exemplo 3  $\rightarrow$  Exemplo 4  $\rightarrow$  Exemplo 5  $\rightarrow$  Exemplo 6  $\rightarrow$  Exemplo 7 foram realizados com 2-cloro-5-nitropiridina no lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina e o composto produzido no exemplo 10 no lugar do composto produzido no exemplo 2 para se obter o presente composto tendo as seguintes características físicas.

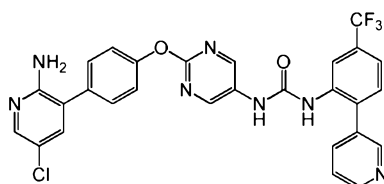


TLC : Rf 0,43 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,80 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,54 - 7,61 (m, 2H), 7,90 (dt, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,64 - 8,71 (m, 2H), 9,20 (s, 1H).

Exemplo 12: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

[0210]Os procedimentos similares como Exemplo 3  $\rightarrow$  Exemplo 7 foram realizados com o composto produzido no exemplo 10 no lugar do composto produzido no exemplo 2 para se obter o presente composto tendo as seguintes características físicas.



TLC : Rf 0,60 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

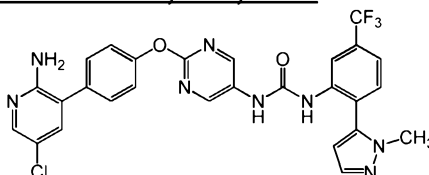
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 4H),

9,23 (s, 1H).

Exemplo 13

[0211]Os procedimentos similares como Exemplo 10 → Exemplo 3 → Exemplo 7 foram realizados com um composto ácido borônico correspondente ou um composto éster de boronato no lugar de ácido 3-piridinoborônico para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

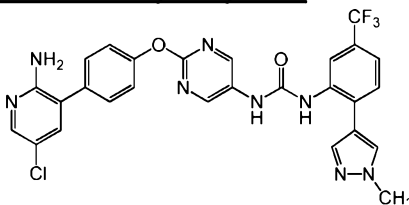
Exemplo 13 - 1: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,60 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,65 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

Exemplo 13 - 2: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,92 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,25 - 7,27 (m, 2H), 7,39 - 7,42 (m, 2H), 7,49 - 7,51 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 2H), 8,71 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

[0212]Exemplo 13 - 3: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,78 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,73 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 13 - 4: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

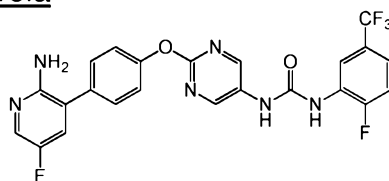
TLC : Rf 0,48 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,03 (s, 3H), 8,57 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,94 (dd, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Exemplo 14

[0213]Os procedimentos similares como Exemplo 6  $\rightarrow$  Exemplo 7 foram realizados com 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina no lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina; e Exemplo 3 ou um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar de Exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

Exemplo 14 - 1: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,65 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 9);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35 - 7,54 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 8,51 - 8,53 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 14 - 2: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

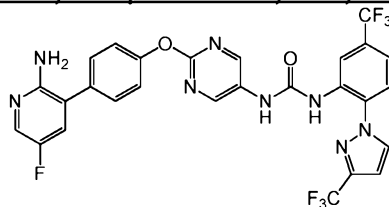
TLC : Rf 0,16 (Acetato de Etila : Hexano = 1 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,73 (s, 2H),



8,98 (s, 1H), 9,431 (s, 1H).

Exemplo 14 - 3: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(5-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)ureia



TLC : Rf 0,74 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

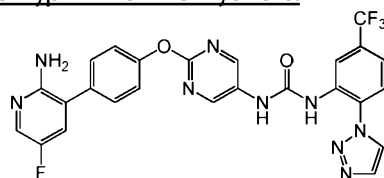
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,48 (s, 1H).

Exemplo 14 - 4: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,49 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

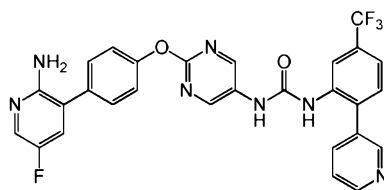
Exemplo 14 - 5: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



TLC : Rf 0,69 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,55 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Exemplo 14 - 6: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,62 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

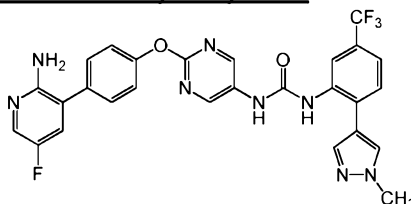
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,55 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 14 - 7: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,33 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,38 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 14 - 8: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,31 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,92 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 14 - 9: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,65 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56

(s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

Exemplo 14 - 10: 1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,44 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 14 - 11: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,38 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,25 - 7,46 (m, 5H), 7,54 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 14 - 12: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,71 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 9);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

Exemplo 14 - 13: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,15 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,83 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Exemplo 14 - 14: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,63 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,20 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 14 - 15: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,43 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,36 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 14 - 16: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,37 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,81 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Exemplo 14 - 17: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,20 (Acetato de Etila : Hexano = 1 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,22 - 7,33 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Exemplo 14 - 18: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,46 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 9,05 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 14 - 19: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,49 (s, 1H).

Exemplo 14 - 20: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

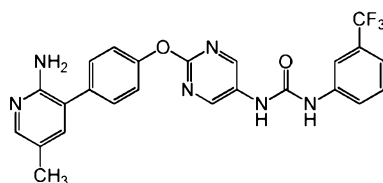
TLC : Rf 0,39 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,20 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo 15

[0214]Os procedimentos similares como Exemplo 4  $\rightarrow$  Exemplo 5  $\rightarrow$  Exemplo 6  $\rightarrow$  Exemplo 7 foram realizados com 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina ou um composto amina correspondente no lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina; 2-cloro-5-nitropirimidina ou 2-cloro-5-nitropiridina no lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina; e um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

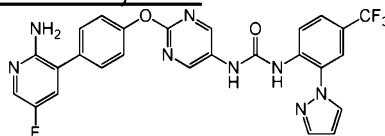
Exemplo 15 - 1: 1-(2-(4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,22 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,16 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 15 - 2: 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



TLC : Rf 0,54 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

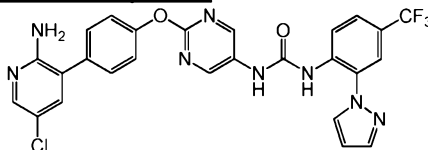
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,42 - 8,44 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 9,57 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Exemplo 15 - 3: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,37 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

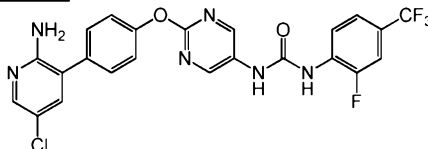
Exemplo 15 - 4: 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



TLC : Rf 0,40 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,83 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,94 - 7,97 (m, 2H), 8,43 - 8,45 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,57 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

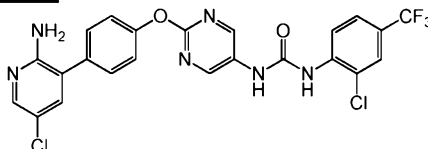
Exemplo 15 - 5: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,24 (br, 2H).

Exemplo 15 - 6: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,45 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

Exemplo 15 - 7: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)ureia

TLC : Rf 0,59 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,59 (s, 1H).

Exemplo 15 - 8: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,59 (s, 1H).

Exemplo 15 - 9: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,93 (s, 1H),

9,21 (s, 1H).

Exemplo 15 - 10: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,4-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,94 - 8,04 (m, 2H), 8,71 - 8,72 (m, 3H), 9,16 (s, 1H).

Exemplo 15 - 11: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,5-diclorofenil)ureia

TLC : Rf 0,56 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,95 - 7,97 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 12: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,5-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,54 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 15 - 13: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(difluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,34 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 15 - 14: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);



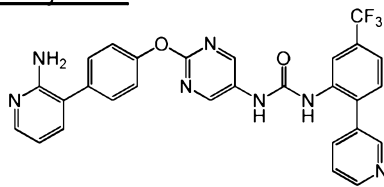
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 8,71 (d, 2H), 9,40 (br, 2H).

Exemplo 15 - 15: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,5-diclorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 16: 1-(2-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,47 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 6,66 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 6H), 7,89 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 3H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 15 - 17: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3,4-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,79 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

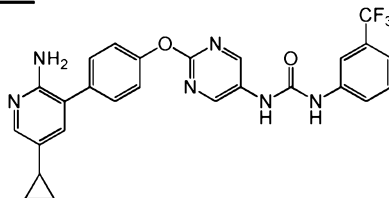
Exemplo 15 - 18: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,23 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,36 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,29 (d, 1H),

8,40 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Exemplo 15 - 19: 1-(2-(4-(2-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,54 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0,59 - 0,64 (m, 2H), 0,81 - 0,87 (m, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 15 - 20: 1-(2-(4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,53 (Acetato de Etila : Metanol : Amônia Aquosa = 9 : 1 : 0,5);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,15 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 3H), 7,46 - 7,58 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 15 - 21: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,51 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 5H), 7,76 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,66 - 8,68 (m, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 22: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(difluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,33 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,73 (s,

2H), 8,91 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 15 - 23: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,82 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (d, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 15 - 24: 1-(2-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,20 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

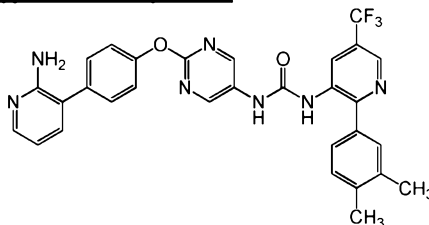
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 4H), 7,47 - 7,63 (m, 4H), 7,94 - 7,97 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 25: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-fenil)ureia

TLC : Rf 0,39 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,50 (s, 1H).

Exemplo 15 - 26: 1-(2-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ureia



TLC : Rf 0,29 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,31 (s, 6H), 5,57 (s, 2H), 6,66 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,68 - 8,72 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

Exemplo 15 - 27: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-

(2,4-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,55 (s, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,96 - 8,02 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,15 (s, 1H).

Exemplo 15 - 28: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-

(2-fluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 3 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,03 - 7,06 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,15 (br, 2H).

Exemplo 15 - 29: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-

(2,4,6-trifluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,60 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 9);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 15 - 30: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-

(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,53 - 7,55 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,67 - 8,69 (m, 2H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 31: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-

(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,55 (s,

1H).

Exemplo 15 - 32: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3,4-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,73 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Exemplo 15 - 33: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 3H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,32 - 8,42 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,12 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 34: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,5-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,57 (s, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 7,25 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,92 - 8,00 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 15 - 35: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,57 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (dd, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Exemplo 15 - 36: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 4H), 7,93 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 15 - 37: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,54 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,18 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 15 - 38: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3,5-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila);

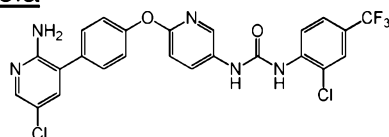
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 7,19 (dd, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 39: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,59 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 9);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 15 - 40 : 1-(6-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,64 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,84 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 15 - 41: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3,5-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

Exemplo 15 - 42: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

Exemplo 15 - 43: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,3-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,49 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 15 - 44: 1-(6-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,52 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,55 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 15 - 45: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,75 (Acetato de Etila);

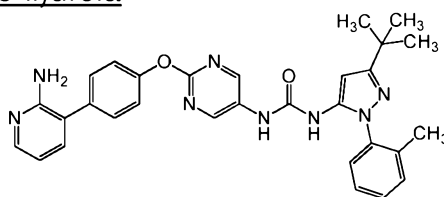
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,55 (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 15 - 46: 1-(2-(4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Hexano = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,74 - 7,88 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 47: 1-(2-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(*terc*-butil)-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)ureia



TLC : Rf 0,35 (Acetato de Etila);

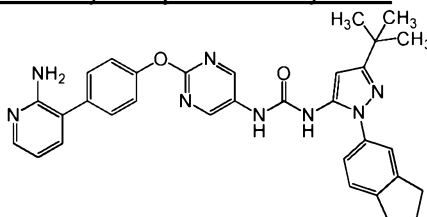
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,26 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 9H), 7,94 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,07 (s, 1H).

Exemplo 15 - 48: 1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(*terc*-butil)-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)ureia

TLC : Rf 0,71 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,26 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 5H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,07 (s, 1H).

Exemplo 15 - 49: 1-(2-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(*terc*-butil)-1-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)ureia



TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila : Metanol = 10 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,25 (s, 9H), 2,06 (quint., 2H), 2,85 - 2,94 (m, 4H),



5,56 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 15 - 50: 1-(2-(4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(*terc*-butil)-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)ureia

TLC : Rf 0,67 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,26 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,48 (m, 6H), 7,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,06 (s, 1H).

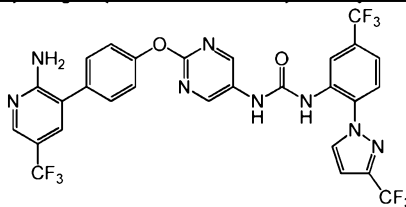
Exemplo 15 - 51: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 601 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 6,67 - 6,69 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 4H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,71 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Exemplo 15 - 52: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,07 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 669 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,48 (s, 1H).

Exemplo 15 - 53: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 568 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,67 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

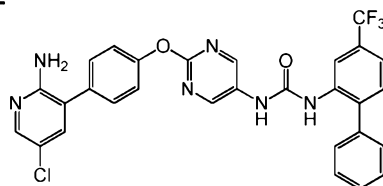
Exemplo 15 - 54: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 534 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,37 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

Exemplo 15 - 55: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



TLC : R<sub>f</sub> 0,61 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,40 - 7,60 (m, 10H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 15 - 56: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,58 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

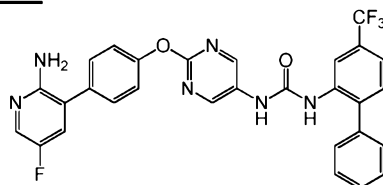
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,25 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,35 - 7,56 (m, 6H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,52 - 8,56 (m, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 57: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-fenil-2-(trifluorometil)-4-piridinil]ureia

TLC : Rf 0,38 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 - 7,66 (m, 7H), 7,95 (d, 1H), 8,43 - 8,46 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Exemplo 15 - 58: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



TLC : Rf 0,60 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,58 (m, 10H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 15 - 59: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,56 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Exemplo 15 - 60: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,50 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 3H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Exemplo 15 - 61: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureia

TLC : Rf 0,43 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,70

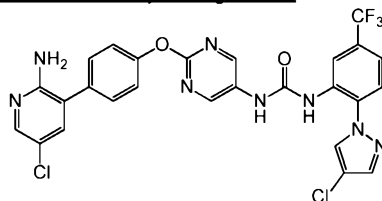
(m, 7 H), 7,95 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 15 - 62: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,72 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,29 (s, 6H), 5,85 (s, 2H), 7,12 - 7,55 (m, 10 H), 7,95 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 15 - 63: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : Rf 0,43 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Exemplo 15 - 64: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,63 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,39 (s, 3H), 5,86 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,29 - 7,49 (m, 7H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 65: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,55 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,39 (s, 3H), 5,56 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,42

(s, 1H).

Exemplo 15 - 66: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,58 (Cloreto de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,39 (s, 3H), 5,86 (brs, 2H), 7,19 - 7,55 (m, 11H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 15 - 67: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,53 (Cloreto de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 5,57 (brs, 2H), 7,19 - 7,48 (m, 9H), 7,52 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 15 - 68: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil}ureia

TLC : Rf 0,20 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,70 (s, 1H) , 9,19 (s, 1H) , 9,85 (s, 1H).

Exemplo 15 - 69: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil}ureia

TLC : Rf 0,16 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,70 (s, 1H) , 9,19 (s, 1H) , 9,85 (s, 1H).

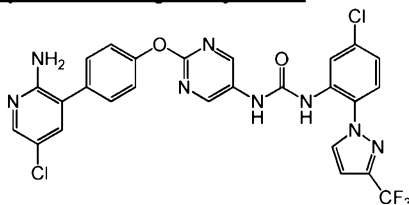
Exemplo 15 - 70: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,17 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,41

(d, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 15 - 71: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia



TLC : Rf 0,21 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,39 - 7,53 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 15 - 72: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,29 (Hexano : Acetato de Etila = 2 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,25 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,20 - 7,55 (m, 11H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 73: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,32 (Hexano : Acetato de Etila = 2 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,24 - 7,55 (m, 11H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

Exemplo 15 - 74: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,33 (Hexano : Acetato de Etila = 2 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,24 - 7,56 (m, 11H), 7,94 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

Exemplo 15 - 75: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metóxi-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 531 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,97 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,66 (s, 1H).

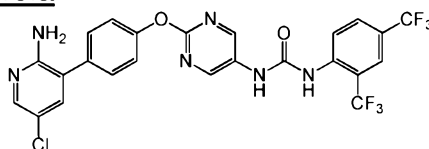
Exemplo 15 - 76: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 579 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,42 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 77: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,95 - 7,99 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,80 (s, 1H).

Exemplo 15 - 78: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(5-cloro-2-metilfenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,88 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 481 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,22 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,95 - 7,99 (m, 2H), 8,26

(s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 79: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(5-cloro-2-metilfenil)ureia

TLC : Rf 0,32 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Exemplo 15 - 80: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-(difluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,47 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,40 - 8,43 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 81: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{4-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,51 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,84 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,37 - 8,42 (m, 1H), 8,63 (s, 2H), 9,35 (s, 1H).

Exemplo 15 - 82: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 651 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,49 - 7,60 (m, 4H), 7,73 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 15 - 83: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-

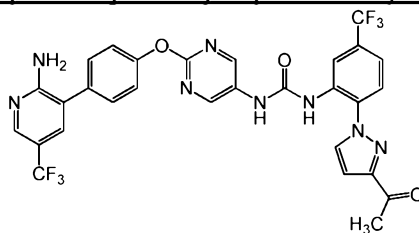


pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 670 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,66 - 8,69 (m, 3H), 9,24 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 84: 1-[2-(3-acetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 643 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,59 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,48 - 7,62 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

Exemplo 15 - 85: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(2-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 626 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,25 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,23 - 7,57 (m, 8H), 7,63 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).

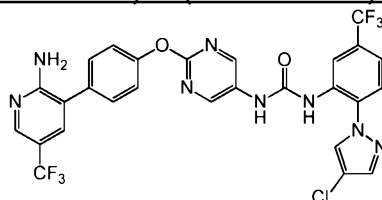
Exemplo 15 - 86: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 619 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,56 - 8,63 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Exemplo 15 - 87: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 635 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,63 - 8,64 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Exemplo 15 - 88: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 8,26 - 8,31 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 15 - 89: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Exemplo 15 - 90: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,59 (m, 5H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 91: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-(2,5-diclorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 4H), 8,26 - 8,30 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 92: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-(2,4-diclorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,60 (s, 1H).

Exemplo 15 - 93: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 549 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 8,26 - 8,30 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 15 - 94: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-

isopropil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

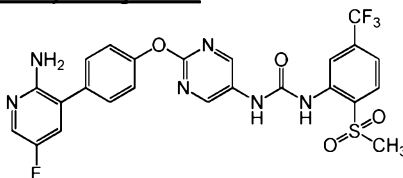
TLC : Rf 0,67 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,22 (d, 6H), 3,21 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,39 - 7,56 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 95: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,35 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,20 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 15 - 96: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,44 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

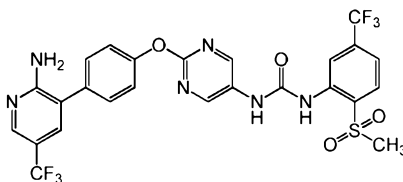
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,38 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 97: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,31 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,42 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 3H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 98: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : Rf 0,32 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,38 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,24 - 8,29 (m, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 99: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,28 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 3 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Exemplo 15 - 100: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,36 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 15 - 101: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 15 - 102: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

[2,5-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H)<sup>+</sup>;

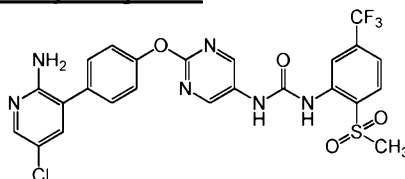
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo 15 - 103: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 531 (M + H)<sup>+</sup>;

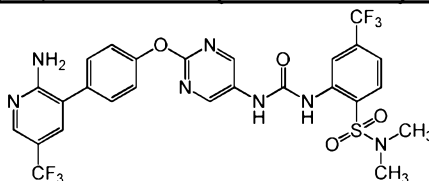
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,96 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,60 (s, 1H).

Exemplo 15 - 104: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 579 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,38 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 105: 2-[(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil]carbamoil]amino}-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

TLC : Rf 0,64 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,76 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,50 - 7,65 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 106: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 607 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,59 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,22 - 7,33 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,37 - 7,53 (m, 7H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 107: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,88 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 591 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,58 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,35 - 7,56 (m, 8H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 108: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 621 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (d, 3H), 4,74 - 4,93 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,38 - 7,56 (m, 8H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 109: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 605 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,36 (d, 3H), 4,74 - 4,93 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,22 - 7,57 (m, 11H), 7,94 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 110: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,59 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,15 (t, 3H), 3,45 (q, 2H), 6,48 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,24 - 8,28 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Exemplo 15 - 111: 1-(2-{4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(metilsulfonil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,38 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,33 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

Exemplo 15 - 112: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 563 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,31 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 113: 2-[(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-4-fluoro-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);



MASSA (ESI, Pos.) : 592 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,70 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,48 - 7,59 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 114: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,25 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,53 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,64 (s, 1H).

Exemplo 15 - 115: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,34 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,88 (s, 3H), 6,47 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 116: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,32 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,88 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 117: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(metilsulfinil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,43 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,86 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H), 8,73 (s,

2H), 9,24 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 15 - 118: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3'-(2-hidróxi-2-propanil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 635 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,45 (s, 6H), 5,07 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,60 (m, 8H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 15 - 119: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-(2-hidróxi-2-propanil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 669 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,45 (s, 6H), 5,07 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,22 - 7,34 (m, 3H), 7,41 - 7,60 (m, 8H), 8,10 (s, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 15 - 120: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,43 (Hexano : Acetato de Etila = 3 : 7);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,87 (s, 2H), 6,63 - 6,64 (m, 1 H), 7,23 (d, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 4H), 7,91 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,40 (s, 1H) , 9,91 (s, 1H).

Exemplo 15 - 121: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,52 (Hexano : Acetato de Etila = 3 : 7);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,37 (s, 1H) , 9,85 (s, 1H).

Exemplo 15 - 122: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 568 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,89 - 7,92 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,68 - 8,70 (m, 4H), 9,69 (brs, 1H).

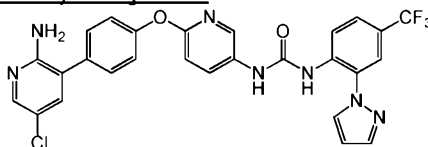
Exemplo 15 - 123: 1-{6-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,99 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 518 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,39 - 7,53 (m, 5H), 7,94 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 15 - 124: 1-{6-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 566 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 6,65 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,42 - 8,44 (m, 2H), 9,42 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Exemplo 15 - 125: 1-{6-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 567 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Exemplo 15 - 126: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,79 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 544 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,56 - 8,65 (m, 4H), 9,21 (s, 1H).

Exemplo 15 - 127: 1-{2-[4-(2-amino-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,76 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 533 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 6,64 - 6,68 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,60 - 10,08 (br, 2H).

Exemplo 15 - 128: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,48 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, H), 7,50 - 7,58 (m, 6H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,62 - 8,71 (m, 4H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 15 - 129: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,69 - 8,73 (m, 4H), 9,67 (s, 1H).

Exemplo 15 - 130: 1-{6-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]}fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 634 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 131: 1-{6-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]}fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 618 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,55 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,46 - 8,47 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 15 - 132: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 567 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,87 (s, 2H), 6,58 - 6,59 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

Exemplo 15 - 133: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,82 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 578 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,87 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,95 - 7,96 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,90 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 15 - 134: 1-{6-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,96 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 581 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,39 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,14 - 7,17 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,61 - 8,62 (m, 2H), 9,59 (s, 1H).

Exemplo 15 - 135: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,85 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 534 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,60 (s, 1H).

Exemplo 15 - 136: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,58 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,40 - 7,54 (m, 5H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,40 - 8,47 (m, 2H), 8,51 - 8,55 (m, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 137: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,38 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 4H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,40 - 8,46 (m, 2H), 8,51 - 8,55 (m, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 138: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,18 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,25 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,56 (m, 6H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,56 - 8,61 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 139: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-fenil-2-(trifluorometil)-4-piridinil]ureia

TLC : Rf 0,44 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 7H), 7,94 (d, 1H), 8,42 - 8,47 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Exemplo 15 - 140: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,55 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 6H), 7,76 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 141: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureia

TLC : Rf 0,43 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,57 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,69 (m, 7H), 7,94 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,47

(s, 1H).

Exemplo 15 - 142: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,79 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,29 (s, 6H), 5,56 (s, 2H), 7,13 - 7,56 (m, 10H), 7,93 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 143: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,69 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,55 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,35 - 7,57 (m, 6H), 7,77 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 144: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,59 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,04 (s, 3H), 5,86 (brs, 2H), 7,16 - 7,46 (m, 9H), 7,50 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 145: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,56 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,04 (s, 3H), 5,56 (brs, 2H), 7,16 - 7,48 (m, 9H), 7,52 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 146: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,51 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,99 (t, 3H), 2,21 - 2,50 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,15 - 7,51 (m, 10H), 7,66 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,64 (s, 2H),



9,47 (s, 1H).

Exemplo 15 - 147: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,50 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,99 (t, 3H), 2,21 - 2,50 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 - 7,56 (m, 10H), 7,66 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 15 - 148: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,16 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 - 7,57 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

Exemplo 15 - 149: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

TLC : Rf 0,20 (Hexano : Acetato de Etila : Metanol = 6 : 4 : 0,4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 15 - 150: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil}ureia

TLC : Rf 0,45 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,38 - 7,54 (m, 4H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Exemplo 15 - 151: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-cloro-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil}ureia

TLC : Rf 0,39 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 15 - 152: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,31 (Hexano : Acetato de Etila = 2 : 3);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,34 - 7,56 (m, 9H), 7,93 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

Exemplo 15 - 153: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-fluoro-2-(3-piridinil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,51 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,02 (dt, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,82 (dt, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,58 - 8,65 (m, 4H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 15 - 154: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,99 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,86 - 7,98 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

Exemplo 15 - 155: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,39 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,42 - 7,61 (m, 6H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 156: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 519 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

Exemplo 15 - 157: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 531 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,84 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,41 - 7,56 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 15 - 158: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 537 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 3H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,13 - 8,21 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,36 (s, 2H).

Exemplo 15 - 159: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 531 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,84 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Exemplo 15 - 160: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 531 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,80 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,83 - 6,90 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,94 - 7,97 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 161: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,85 - 7,99 (m, 3H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 15 - 162: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 499 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,40 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,25 - 7,60 (m, 8H), 7,94 - 7,96 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 163: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 503 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 7,25 - 7,43 (m, 4H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,63 - 7,75 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

Exemplo 15 - 164: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metóxi-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,97 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,25 - 7,57 (m, 7H), 7,94 (d, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 8,69 - 8,75 (m, 3H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 15 - 165: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metóxi-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,83 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,83 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,35 - 7,57 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 15 - 166: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 88 % (Tempo de Retenção : 0,83 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 503 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,58 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,35 - 7,58 (m, 4H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,92 - 8,00 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 167: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,80 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,84 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,93 -

7,96 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Exemplo 15 - 168: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,80 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,25 - 7,58 (m, 7H), 7,94 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 169: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,6-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 537 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,55 (m, 4H), 7,71 - 7,82 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,67 (brs, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,38 (brs, 1H).

Exemplo 15 - 170: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,6-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,77 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 521 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,57 (s, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,35 - 7,56 (m, 4H), 7,71 - 7,82 (m, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 15 - 171: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 15 - 172: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 485 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 173: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,96 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 501 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 174: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

(3-cloro-5-metilfenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 481 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,32 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,86 - 6,90 (s, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,42 - 7,55 (m, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

Exemplo 15 - 175: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

(3-cloro-5-fluorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 485 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 6,98 - 7,06 (m, 1H), 7,25 - 7,55 (m, 7H), 7,95 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 176: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

(5-cloro-2-metoxifenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 497 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,88 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,59 (s, 1H).

Exemplo 15 - 177: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(3-cloro-5-metoxifenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 497 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,74 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,60 - 6,66 (m, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Exemplo 15 - 178: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,67 (brs, 1H).

Exemplo 15 - 179: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(2,3-diclorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 501 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,55 (m, 7H), 7,96 (d, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,65 (s, 1H).

Exemplo 15 - 180: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(4-cloro-2-metoxifenil)ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 497 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,90 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,52 (s, 1H).

Exemplo 15 - 181: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(4-cloro-2-metilfenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 481 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,23 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,21 (s, 1H).

Exemplo 15 - 182: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 485 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,20 - 7,55 (m, 7H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 15 - 183: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,85 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 545 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,36 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Exemplo 15 - 184: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-cloro-3-(metilsulfonyl)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,75 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 545 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,35 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,95 - 7,96 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

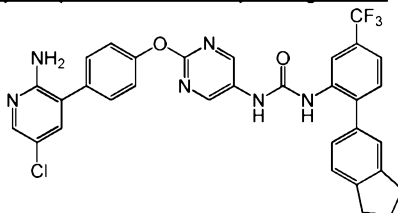
Exemplo 15 - 185: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,57 (s, 1H).

Exemplo 15 - 186: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : Rf 0,49 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,00 - 2,10 (m, 2H), 2,93 (t, 4H), 5,85 (s, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,25 - 7,27 (m, 3H), 7,37 - 7,44 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 187: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,44 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,00 - 2,10 (m, 2H), 2,93 (t, 4H), 5,57 (s, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 3H), 7,35 - 7,44 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 188: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,28 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,25 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 3H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 189: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,24 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,25 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 3H), 7,35 - 7,42 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 15 - 190: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-(difluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]}fenil}ureia

TLC : Rf 0,40 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 191: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{4-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]}fenil}ureia

TLC : Rf 0,45 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 4H), 7,92 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 - 8,42 (m, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 192: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 93 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 521 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,57 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,13 - 8,22 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,36 (s, 2H).

Exemplo 15 - 193: 1-(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-3-[3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15 - 194: 1-(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil)-3-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 626 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,24 - 8,54 (m, 13H), 8,66 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 195: 1-(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 611 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,40 - 7,59 (m, 10H), 8,09 (s, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,40 - 8,44 (m, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 196: 1-(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil)-3-[5-fenil-2-(trifluorometil)-4-piridinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,49 - 7,66 (m, 8H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,42 - 8,46 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Exemplo 15 - 197: 1-(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,49 - 7,70 (m, 8H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,74 - 8,75 (m, 1H), 8,76 - 8,78 (m, 1H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 15 - 198: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,17 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 639 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,29 (s, 6H), 6,48 (s, 2H), 7,12 - 7,58 (m, 10H), 8,01 (s, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 15 - 199: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 626 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,55 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,39 - 7,59 (m, 6H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 8,49 - 8,53 (m, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 200: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,96 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,48 - 7,66 (m, 5H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 201: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,49 - 7,59 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H), 8,26 - 8,31 (m, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 15 - 202: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,28 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,20 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,25 - 7,46 (m, 5H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 15 - 203: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(6-etil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,34 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,29 (t, 3H), 2,84 (q, 2H), 5,86 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,39 - 7,54 (m, 6H), 7,80 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 15 - 204: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(6-etil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,34 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,29 (t, 3H), 2,84 (q, 2H), 5,58 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,41 - 7,55 (m, 5H), 7,80 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 15 - 205: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(5-etil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,33 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,23 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 5,86 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38

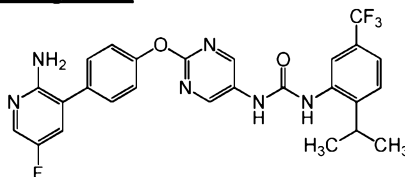
(s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 15 - 206: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(5-etil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,33 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,23 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 5,57 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 15 - 207: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-isopropil-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : Rf 0,38 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,22 (d, 6H), 3,14 - 3,27 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,57 (m, 5H), 7,94 (d, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 208: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,62 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,42 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 2H), 8,46 - 8,56 (m, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Exemplo 15 - 209: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,20 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,85 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Exemplo 15 - 210: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,16 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,56 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

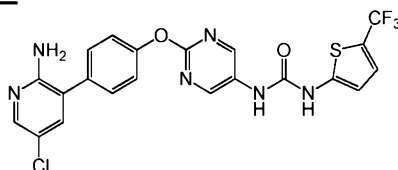
Exemplo 15 - 211: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-fenilureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,77 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 433 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 4H), 7,41 - 7,55 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Exemplo 15 - 212: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-(trifluorometil)-2-tienil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 507 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,86 (s, 2H), 6,62 - 6,66 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Exemplo 15 - 213: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-morfolinil)-3-piridinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,71 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 519 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,96 - 3,03 (m, 4H), 3,80 - 3,86 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,95 - 8,02



(m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,71 (s, 1H).

Exemplo 15 - 214: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-il)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,80 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 475 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,22 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,24 (s, 1H).

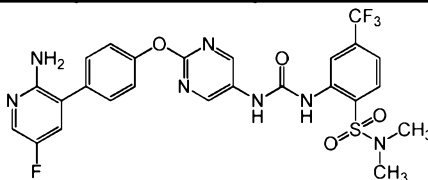
Exemplo 15 - 215: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,75 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 475 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,14 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,65 - 8,97 (m, 4H).

Exemplo 15 - 216: 2-[(2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-carbamoil)amino]-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida



TLC : R<sub>f</sub> 0,57 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,76 (s, 6H), 5,57 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 3H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 217: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,76 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 511 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,28 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 3H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Exemplo 15 - 218: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,69 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 495 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,28 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,69 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Exemplo 15 - 219: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,85 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 545 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,28 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,69 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,75 - 8,81 (m, 3H), 10,13 (s, 1H).

Exemplo 15 - 220: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(5-cloro-2-metilfenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,82 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 465 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,22 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 221: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 641 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,58 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,22 - 7,58 (m, 11H), 8,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 15 - 222: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 635 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,48 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 3H), 7,43 - 7,59 (m, 4H), 8,18 (d, 1H), 8,23 - 8,29 (m, 1H), 8,36 - 8,42 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 15 - 223: 2-[(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-N-metil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

TLC : R<sub>f</sub> 0,36 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,27 - 3,38 (m, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,49 - 7,63 (m, 4H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 8,02 - 8,13 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

Exemplo 15 - 224: 2-[(2-{4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi}-5-pirimidinil)-carbamoil]amino]-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 608 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,76 (s, 6H), 5,87 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 15 - 225: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-metil-2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 559 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,26 - 8,29 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 10,12 (s, 1H).

Exemplo 15 - 226: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 579 (M + H) $^+$ .

Exemplo 15 - 227: 1-(2-{4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,85 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 529 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,15 (d, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Exemplo 15 - 228: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,30 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,53 (s, 3H), 6,47 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 4H), 8,18 (s, 1H), 8,24 - 8,28 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,64 (s, 1H).

Exemplo 15 - 229: 1-(2-{4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 519 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,40 - 7,57 (m, 4H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 15 - 230: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-

pirimidinil}-3-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 655 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,36 (d, 3H), 4,79 (quint, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,39 - 7,58 (m, 8H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 15 - 231: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(metiltio)fenil]ureia

TLC : Rf 0,55 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,42 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,76 (s, 1H).

Exemplo 15 - 232: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(metiltio)fenil]ureia

TLC : Rf 0,42 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,42 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,76 (s, 1H).

Exemplo 15 - 233: 1-{2-[4-(2-amino-5-fluoro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-cloro-2-(metilsulfinil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,61 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,85 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 15 - 234: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 615 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,65 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,46 - 7,61 (m, 6H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,50 (s, 1H).

Exemplo 15 - 235: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-carbamoil)amino]-N-etil-N-metil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

TLC : Rf 0,65 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,04 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,20 (q, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 8,54 - 8,58 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

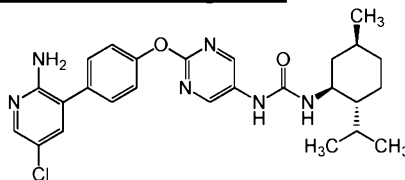
Exemplo 15 - 236: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,65 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 441 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,32 - 1,50 (m, 2H), 1,71 - 1,83 (m, 2H), 3,32 - 3,42 (m, 2H), 3,60 - 3,89 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,65 (s, 2H).

Exemplo 15 - 237: rel-1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 495 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,70 - 1,15 (m, 12H), 1,32 - 2,04 (m, 6H), 3,31 - 3,50 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 2H).

Exemplo 15 - 238: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

(2-hidroxiciclo-hexil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,67 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 455 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,00 - 1,35 (m, 4H), 1,45 - 1,70 (m, 2H), 1,78 - 1,97 (m, 2H), 3,15 - 3,38 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,62 - 8,69 (m, 3H).

Exemplo 15 - 239: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

(2-hidroxiciclo-hexil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,65 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 455 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15 - 240: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-

carbamoil)amino]-N,N-dietil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

TLC : R<sub>f</sub> 0,45 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,03 (s, 6H), 3,30 (q, 4H), 5,87 (s, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 241: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

[5-cloro-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,40 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5,85 (s, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

Exemplo 15 - 242: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-

carbamoil)amino]-N-metilbenzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,80 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 526 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,46 (s, 3H), 6,04 (brs, 2H), 7,19 - 7,33 (m, 3H),

7,47 - 7,65 (m, 4H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,71 - 8,79 (m, 3H), 10,06 (s, 1H).

Exemplo 15 - 243: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-carbamoil)amino]-N-propil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 622 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,77 (t, 3H), 1,32 - 1,47 (m, 2H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 6,15 (brs, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,50 - 7,62 (m, 4H), 7,96 - 8,04 (m, 2H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Exemplo 15 - 244: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-carbamoil)amino]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,85 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 540 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,69 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,62 - 7,78 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

Exemplo 15 - 245: 2-[(2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil]-carbamoil)amino]-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 652 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15 - 246: 2-[(2-[4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi]-5-pirimidinil]carbamoil)amino]-N-etil-N-metil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,07 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 656 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,04 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,20 (q, 2H), 6,49 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,50 - 7,64 (m, 4H), 7,97 (d, 1H), 8,26 - 8,29 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).



Exemplo 15 - 247: 2-[(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-N,N-dietil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 670 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,03 (s, 6H), 3,27 - 3,35 (m, 4H), 6,48 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,50 - 7,61 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Exemplo 15 - 248: 1-(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1-azetidinisulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 654 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,02 - 2,15 (m, 2H), 3,77 - 3,82 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,49 - 7,66 (m, 4H), 7,99 (d, 1H), 8,26 - 8,29 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Exemplo 15 - 249: 2-[(2-{4-[2-amino-5-(trifluorometil)-3-piridinil]fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(trifluorometil)-benzenossulfonamida

LC-MS/ELSD : Tempo de Retenção : 1,02 minutos;

MASSA (ESI, Pos.) : 686 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15 - 250: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 587 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,17 (s, 6H), 1,61 - 1,70 (m, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 15 - 251: 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-

[2-(3-hidróxi-3-metil-1-butin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

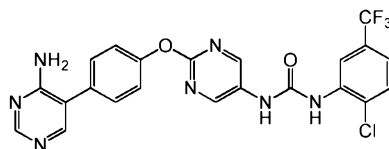
Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 583 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,54 (s, 6H), 5,60 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,84 (s, 1H).

Exemplo 16

[0215]Os procedimentos similares como Exemplo 6 → Exemplo 7 foram realizados com 4-amino-5-bromopirimidina no lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina, e um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

Exemplo 16 - 1: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,58 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

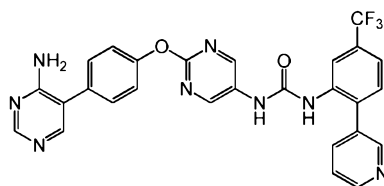
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,66 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 - 8,79 (m, 3H), 9,72 (s, 1H).

Exemplo 16 - 2: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,51 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,67 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 16 - 3: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila : Metanol : Amônia Aquosa = 9 : 1 : 0,5);

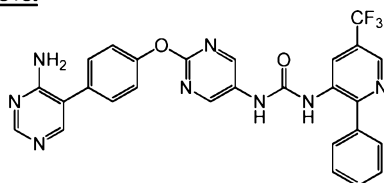
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,66 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,45 - 7,58 (m, 5H), 7,89 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,60 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 16 - 4: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,51 (Acetato de Etila : Metanol : Amônia Aquosa = 9 : 1 : 0,5);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,67 (s, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 16 - 5: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ureia



TLC : Rf 0,25 (Acetato de Etila);

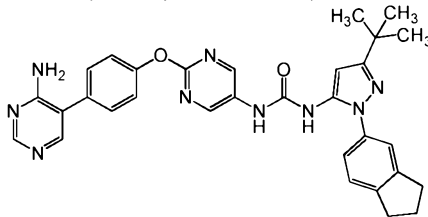
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,65 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,45 - 7,67 (m, 7H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Exemplo 16 - 6: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,31 (s, 6H), 6,65 (s, 2H), 7,25 - 7,48 (m, 7H), 8,02 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,60 - 8,65 (m, 3H), 8,77 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

Exemplo 16 - 7: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(terc-

butil)-1-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazol-5-il)ureia

TLC : Rf 0,49 (Acetato de Etila : Metanol = 10 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,25 (s, 9H), 2,05 (quint., 2H), 2,85 - 2,95 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 7,18 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,19 (s, 1H).

Exemplo 16 - 8: 1-(2-(4-(4-aminopirimidin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(terc-butil)-1-(*o*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureia

TLC : Rf 0,48 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,25 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,31 - 7,48 (m, 6H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,07 (s, 1H).

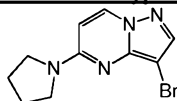
Exemplo 17: 3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina

[0216]Uma solução de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (9 g) em THF (147 mL) foi agitada a 5 °C. A mistura de reação foi adicionada com N-bromosuccinimida (11 g) e agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi adicionada com uma solução aquosa hidrogenossulfito de sódio e agitada por 5 minutos seguido por destilação de THF sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi adicionado com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraído com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada duas vezes com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio, uma vez com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de sódio e filtrada seguido por destilação do solvente para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (13,6 g).

TLC : Rf 0,40 (Hexano : Acetato de Etila = 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,85 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,54 (d, 1H).

Exemplo 18: 3-bromo-5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

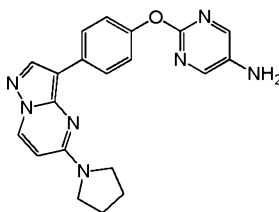


[0217]A uma solução do composto produzido no exemplo 17 (2,5 g) em dimetilsulfóxido (em seguida, abreviada como DMSO) (20 mL) foram adicionadas trietilamina (2,25 mL) e pirrolidina (1,3 mL) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi vertida a uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica obtida foi filtrada seguido por destilação do solvente. O resíduo obtido foi adicionado com éter terc-butil metílico e filtrado para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas (2,49 g).

TLC : Rf 0,30 (Hexano : Acetato de Etila = 2 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,95 - 2,12 (br s, 4H), 3,35 - 3,85 (br s, 4H), 6,14 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

Exemplo 19: 2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-amina



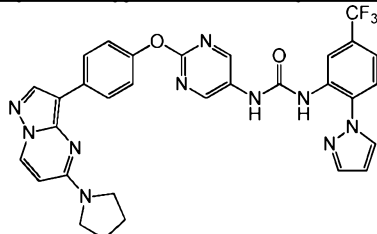
[0218]O procedimento similar como Exemplo 6 foi realizado com o composto produzido no exemplo 18 no lugar de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina para se obter o composto do título tendo as seguintes características físicas.

TLC : Rf 0,52 (Diclorometano : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,94 - 2,08 (br s, 4H), 3,40 - 3,74 (br s, 4H), 5,05 - 5,35 (br s, 2H), 6,41 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,96 (s, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,33 (s, 1H),

8,61 (d, 1H).

Exemplo 20: 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



[0219]O procedimento similar como Exemplo 7 foi realizado com o composto produzido no exemplo 19 no lugar do composto produzido no exemplo 6 para se obter o presente composto tendo as seguintes características físicas.

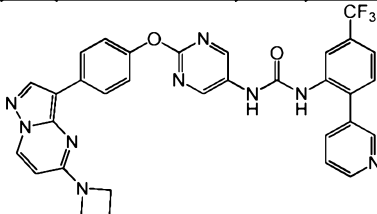
TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,94 - 2,08 (br s, 4H), 3,40 - 3,72 (br s, 4H), 6,42 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,68 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H).

Exemplo 21

[0220]O procedimento similar como Exemplo 7 foi realizado com o composto produzido no exemplo 19 ou um composto amina correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 19, e o composto produzido no exemplo 3 ou um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

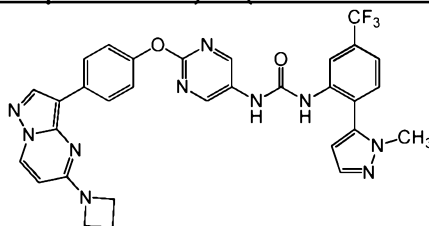
Exemplo 21 - 1: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,22 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,12 - 4,18 (m, 4H), 6,23 (d, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 2H), 8,60 - 8,68 (m, 5H), 9,21 (s, 1H).

Exemplo 21 - 2: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,33 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,37 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,15 (t, 4H), 6,23 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 21 - 3: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,66 (Acetato de Etila);

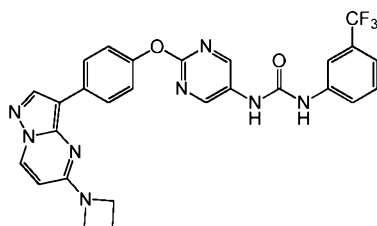
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,35 - 2,44 (m, 5H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,78 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

Exemplo 21 - 4: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,47 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,37 (t, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,58 - 8,67 (m, 4H), 9,68 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Exemplo 21 - 5: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,19 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,33 - 2,43 (m, 2H), 4,06 - 4,12 (m, 4H), 6,25 (d, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 21 - 6: 1-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,34 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,94 - 2,05 (m, 4H), 3,51 - 3,67 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,89 (dd, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,61 - 8,68 (m, 5H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 21 - 7: 1-(2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,95 - 2,04 (m, 4H), 3,52 - 3,65 (m, 4H), 6,44 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 10,23 (s, 1H).

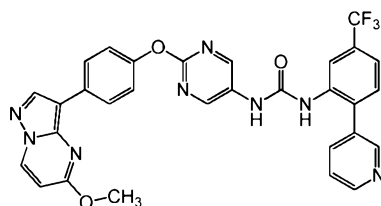
Exemplo 21 - 8: 1-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,76 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,92 - 2,05 (m, 4H), 3,52 - 3,65 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,56 (d, 3H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 21 - 9: 1-(2-(4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia





TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,89 (dt, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 8,93 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 21 - 10: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,45 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

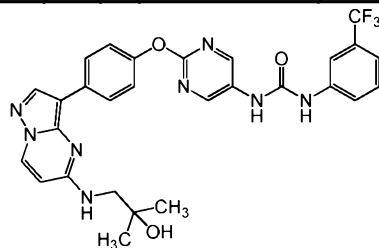
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,04 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 8,94 (d, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Exemplo 21 - 11: 1-(2-(4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,45 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,04 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,94 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 21 - 12: 1-(2-(4-(5-((2-hidróxi-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

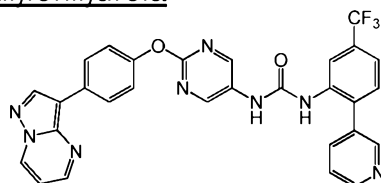


TLC : Rf 0,41 (Clorofórmio : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,19 (s, 6H), 3,43 (d, 2H), 4,62 (s, 1H), 6,48 (d,

1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 21 - 13: 1-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,22 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,60 - 8,68 (m, 5H), 8,76 (s, 1H), 9,16 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 21 - 14: 1-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,65 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,66 (dd, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,16 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 21 - 15: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,74 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,67 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,64 - 8,70 (m, 3H), 8,75 (s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Exemplo 21 - 16: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,60 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,10 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (d,

1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,67 - 8,70 (m, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Exemplo 21 - 17: 1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,65 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,51 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 21 - 18: 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,69 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,10 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 21 - 19: 1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,72 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 (s, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,16 (dd, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 21 - 20: 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,76 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,54 - 7,72 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,65 - 8,76 (m, 4H), 9,09 (s, 1H), 9,16 - 9,20 (m, 1H), 9,51 (s, 1H).

Exemplo 21 - 21: 1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,76 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,36 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,65 (dd, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

Exemplo 21 - 22: 1-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,77 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,52 - 7,62 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 8,17 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,62 - 8,80 (m, 6H), 9,16 (dd, 1H), 9,45 (d, 1H).

Exemplo 21 - 23: 1-(3-(difluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,73 (Acetato de Etila);

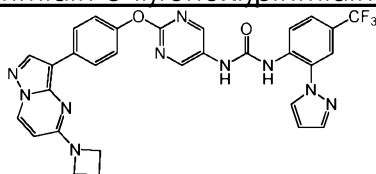
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,00 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,66 (dd, 1H), 8,71 - 8,76 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 9,17 (d, 2H).

Exemplo 21 - 24: 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,74 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,80 (dt, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,19 (dd, 2H), 7,26 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 8,66 (dd, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,16 (dd, 1H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 21 - 25: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-(azetidín-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



TLC : Rf 0,63 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,45 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,43 (dd, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 21 - 26: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,44 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,36 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo 21 - 27: 1-(2-(4-(5-(azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-fenilurea

TLC : Rf 0,20 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,33 - 2,43 (m, 2H), 4,11 - 4,19 (m, 4H), 6,25 (d, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 8,06 - 8,10 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

Exemplo 21 - 28: 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(5-(pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,62 (Diclorometano : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,92 - 2,06 (br s, 4H), 3,40 - 3,70 (br s, 4H), 6,43 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 21 - 29: 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,80 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,10 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,74 (s, 1H).

Exemplo 21 - 30: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,65 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,09 - 8,12 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

Exemplo 21 - 31: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,37 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

Exemplo 21 - 32: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,14 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,57 - 8,58 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

Exemplo 21 - 33: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 599 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,24 - 8,29 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 8,93 (d, 1H), 9,28 (brs, 1H).

Exemplo 21 - 34: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(5-metoxipirazolo-

[1,5-a]pirimidin-3-il}fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 556 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,57 - 8,59 (d, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 21 - 35: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metil-5-(trifluorometil}fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 536 (M + H)<sup>+</sup>;

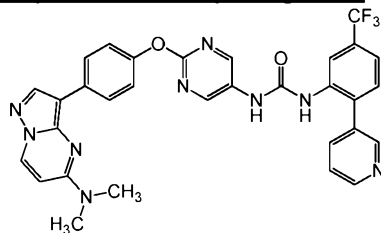
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,94 (d, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 21 - 36: 1-(2,4-diclorofenil)-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 522 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

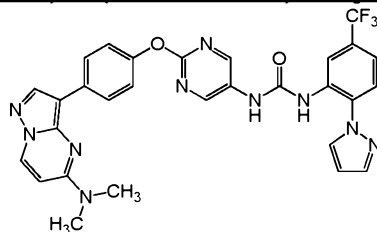
Exemplo 21 - 37: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil}fenil}ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,32 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H),

7,46 - 7,57 (m, 3H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,37 - 8,38 (m, 2H), 8,61 - 8,68 (m, 5H), 9,21 (s, 1H).

Exemplo 21 - 38: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : Rf 0,30 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 6,67 - 6,68 (m, 1H), 7,14 - 7,17 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,69 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

Exemplo 21 - 39: 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 540 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,53 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,02 - 9,36 (br s, 2H).

Exemplo 21 - 40: 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-[2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 565 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 4H), 8,55 - 8,64 (m, 5H), 8,93 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 21 - 41: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia

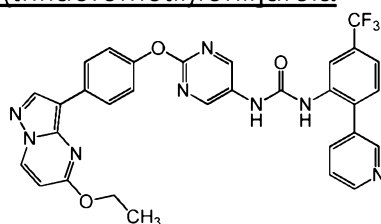


Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 656 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,47 - 8,48 (m, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 21 - 42: 1-{2-[4-(5-etoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 613 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,40 (t, 3H), 4,49 (q, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 8,92 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 21 - 43: 1-{2-[4-(5-ciclobutilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 623 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,85 - 2,12 (m, 2H), 2,33 - 2,42 (m, 4H), 3,73 - 3,84 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 5H), 9,01 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 21 - 44: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 589 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,58 (dd,

1H), 8,05 - 8,13 (m, 3H), 8,33 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

Exemplo 21 - 45: 1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 555 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

Exemplo 21 - 46: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,24 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,31 - 2,44 (m, 2H), 4,10 - 4,19 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,39 - 7,59 (d, 7H), 8,03 - 8,12 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 3H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 21 - 47: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,33 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,43 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 4,10 - 4,19 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 - 8,43 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,61 - 8,69 (m, 3H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 21 - 48: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,30 (Cloro de Metileno : Acetato de Etila : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,55 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42

(s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,64 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 21 - 49: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,32 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,30 - 2,45 (m, 5H), 4,10 - 4,19 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 6H), 8,01 - 8,10 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,42 - 8,45 (m, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 3H), 9,39 (s, 1H).

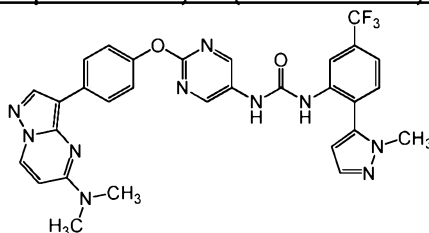
Exemplo 21 - 50: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,51 - 7,68 (m, 5H), 8,05 - 8,13 (m, 2H), 8,36 - 8,47 (m, 2H), 8,62 - 8,67 (m, 3H), 8,71 - 8,73 (m, 1H), 8,75 - 8,78 (m, 1H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 21 - 51: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 615 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,06 - 8,14 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 3H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 21 - 52: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 615 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,37 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,45 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,63 - 8,70 (m, 3H), 9,80 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

Exemplo 21 - 53: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,07 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 669 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 3H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 21 - 54: 1-[2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 635 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,06 - 8,14 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,56 - 8,71 (m, 5H), 9,09 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 21 - 55: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 670 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,57 - 8,68 (m, 4H), 9,21 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Exemplo 21 - 56: 1-[5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 568 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

Exemplo 21 - 57: 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[5-(dimetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,83 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 578 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 4H), 8,38 (s, 1H), 8,56 - 8,66 (m, 5H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 21 - 58: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 601 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,60 - 6,68 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,92 - 7,95 (m, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,37 - 8,46 (m, 3H), 8,61 - 8,69 (m, 3H), 9,55 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Exemplo 21 - 59: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,16 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,06 - 8,16 (m, 2H), 8,32 - 8,42 (m, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 21 - 60: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-

5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 21 - 61: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 569 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 21 - 62: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,18 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 21 - 63: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,99 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 553 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 21 - 64: 1-(2,4-diclorofenil)-3-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]-

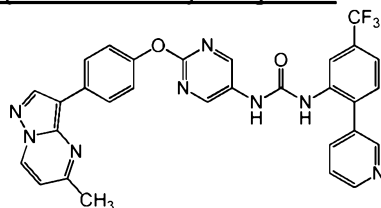
pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 535 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,56 (s, 1H).

Exemplo 21 - 65: 1-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



TLC : R<sub>f</sub> 0,43 (Cloroeto de Metileno : Metanol = 9 : 1);

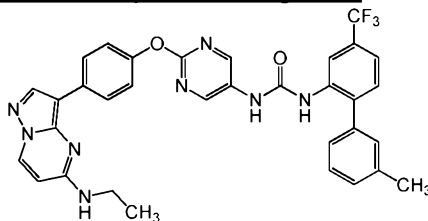
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,60 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,45 - 7,59 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,61 - 8,72 (m, 5H), 9,00 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Exemplo 21 - 66: 1-(2-{4-[5-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,31 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,22 (t, 3H), 3,38 - 3,47 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,46 - 7,65 (m, 4H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,37 - 8,41 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,61 - 8,69 (m, 4H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 21 - 67: 1-(2-{4-[5-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



TLC : R<sub>f</sub> 0,36 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,22 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,36 - 3,48 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 7,11 - 7,46 (m, 8H), 7,60 (t, 1H), 8,00 - 8,11 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,42 - 8,48 (m, 2H), 8,63 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 21 - 68: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,43 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

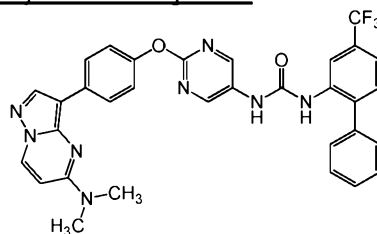
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,44 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,10 - 4,20 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,61 - 8,67 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Exemplo 21 - 69: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,48 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,19 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Exemplo 21 - 70: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 611 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,40 - 7,58 (m, 7H), 8,06 - 8,12 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61 - 8,66 (m, 3H), 9,36 (s, 1H).

Exemplo 21 - 71: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,13 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 625 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,39 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,28 - 7,47 (m, 6H), 8,03 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,61 - 8,66 (m, 3H), 9,39 (s, 1H).

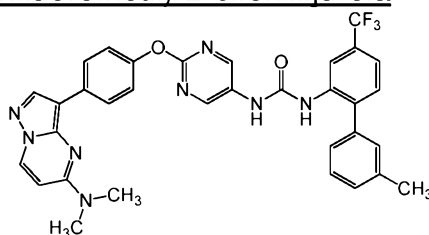
Exemplo 21 - 72: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,16 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 639 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,24 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 6H), 8,03 - 8,12 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61 - 8,66 (m, 3H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 21 - 73: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,13 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 625 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 3H), 7,36 - 7,47 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 21 - 74: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-etil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

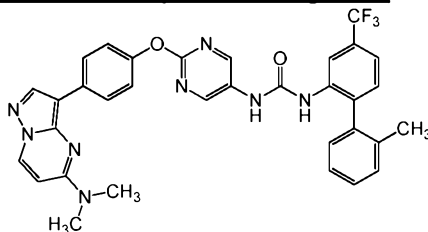
Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,17 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 639 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d,

1H), 7,15 (d, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,66 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 21 - 75: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,14 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 625 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,04 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 3H), 7,26 - 7,46 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 21 - 76: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,17 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 639 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,29 (s, 6H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,44 - 8,48 (m, 1H), 8,62 - 8,67 (m, 3H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 21 - 77: 1-(2-{4-[5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 599 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,93 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,27 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 8,03 - 8,17 (m, 4H), 8,32 (s, 1H), 8,43 - 8,55 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Exemplo 21 - 78: 1-(2-{4-[5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-

pirimidinil)-3-[2'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,38 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,04 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 6,28 (d, 1H), 7,11 - 7,45 (m, 8H), 7,56 - 7,73 (m, 2H), 8,06 - 8,13 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,51 - 8,54 (m, 1H), 8,62 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 21 - 79: 1-(2-{4-[5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,30 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,92 (d, 3H), 6,27 (d, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,46 - 7,65 (m, 4H), 7,89 (dt, 1H), 8,06 - 8,14 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,61 - 8,69 (m, 4H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 21 - 80: 1-(2-{4-[5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

TLC : Rf 0,42 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,92 (d, 3H), 6,26 (d, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,38 - 7,64 (m, 8H), 8,04 - 8,12 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,63 (s, 2H), 9,35 (s, 1H).

Exemplo 21 - 81: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,14 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,89 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Exemplo 21 - 82: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,07 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 655 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (d, 3H), 3,19 (s, 6H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 5,20 - 5,23 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,38 - 7,56 (m, 5H), 8,04 - 8,26 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Exemplo 21 - 83: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 588 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,65 - 6,66 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,00 - 8,13 (m, 2H), 8,41 - 8,44 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,56 (brs, 1H), 9,95 (brs, 1H).

Exemplo 21 - 84: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 504 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,00 - 7,24 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 - 8,13 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,90 - 8,95 (m, 2H), 9,16 (s, 1H).

Exemplo 21 - 85: 1-(2,5-diclorofenil)-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 522 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 21 - 86: 1-(2,5-difluorofenil)-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 490 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 3H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,92 - 8,96 (m, 2H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 21 - 87: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 556 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

Exemplo 21 - 88: 1-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 603 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,58 - 7,71 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,51 - 8,60 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 21 - 89: 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 554 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,59 - 6,62 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

Exemplo 21 - 90: 1-(2-{4-[5-(3-oxetanilóxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-

5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 94 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 641 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,67 - 4,71 (m, 2H), 4,99 (t, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 4H), 9,00 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 21 - 91: 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-{2-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 555 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,03 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

Exemplo 21 - 92: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,10 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 681 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,23 (d, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,62 - 8,65 (m, 3H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 21 - 93: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 1,10 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 627 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,15 (s, 3H), 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H),

8,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 3H), 9,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Exemplo 21 - 94: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 97 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 624 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 5H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 21 - 95: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 579 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 3H), 9,37 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

Exemplo 21 - 96: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 590 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,59 - 8,65 (m, 5H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 21 - 97: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 614 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 3H), 8,32 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 9,66 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Exemplo 21 - 98: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolol[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidínil)-3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 96 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 580 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 - 8,65 (m, 4H), 9,57 (s, 1H).

Exemplo 21 - 99: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolol[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidínil)-3-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)]fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 580 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

Exemplo 21 - 100: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolol[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidínil)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)]fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 581 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Exemplo 21 - 101: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolol[1,5-a]pirimidín-3-il]fenóxi}-5-pirimidínil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)]fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,00 min);



MASSA (ESI, Pos.) : 565 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,38 - 7,53 (m, 2H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Exemplo 21 - 102: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,03 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 561 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 5H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 - 8,38 (m, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 21 - 103: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-(2,5-diclorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 97 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 547 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 - 8,71 (m, 4H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 21 - 104: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-(2,4-diclorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 547 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,57 (brs, 1H).

Exemplo 21 - 105: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-(2,5-difluorofenil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 515 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 21 - 106: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(difluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 529 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,81 - 7,19 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Exemplo 21 - 107: 1-{6-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,96 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 598 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 7,45 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 4H), 8,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Exemplo 21 - 108: 1-{6-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 587 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,66 - 6,68 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Exemplo 21 - 109: 1-{6-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,13 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 655 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 21 - 110: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 615 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 21 - 111: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,90 (dt, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,62 - 8,70 (m, 5H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 21 - 112: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,50 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,32 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 8,04 - 8,15 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 8,48 - 8,55 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Exemplo 21 - 113: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,37 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,31 - 2,42 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,12 - 4,18 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 8,01 - 8,11 (m, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Exemplo 21 - 114: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 626 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,38 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 - 8,45 (m, 2H), 8,51 - 8,54 (m, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 3H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 21 - 115: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 638 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,47 (m, 5H), 4,12 - 4,19 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 - 8,46 (m, 2H), 8,51 - 8,54 (m, 1H), 8,63 - 8,66 (m, 3H), 9,26 (s, 1H).

Exemplo 21 - 116: 1-(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,19 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 651 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,30 (s, 6H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), 4,11 - 4,19 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 3H), 7,20 - 7,22 (m, 1H), 7,28 - 7,46 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 3H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 21 - 117: 1-(2-{4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-metil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,15 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 637 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 - 2,43 (m, 5H), 4,11 - 4,20 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,20 - 7,32 (m, 3H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 8,00 - 8,11 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,43 - 8,46 (m, 1H), 8,63 - 8,66 (m, 3H), 9,41 (s, 1H).

Exemplo 21 - 118: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 545 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,27 (td, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,72 - 8,78 (m, 3H), 10,09 (s, 1H).

Exemplo 21 - 119: 1-(2-{4-[5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,92 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 599 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,93 (d, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,27 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 8,03 - 8,18 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Exemplo 21 - 120: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : R<sub>f</sub> 0,24 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 4);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,14 (t, 3H), 3,18 (s, 6H), 3,45 (q, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,61 - 8,67 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Exemplo 21 - 121: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

TLC : Rf 0,28 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,53 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 6,62 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,62 (s, 1H).

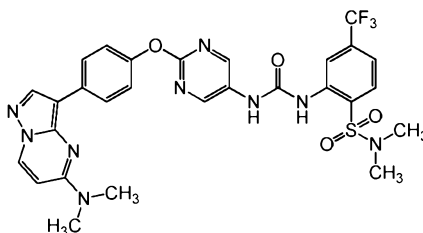
Exemplo 21 - 122: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[5-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,93 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 599 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,20 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

Exemplo 21 - 123: 2-[(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-benzenossulfonamida



Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 642 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,75 (s, 6H), 3,19 (s, 6H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Exemplo 21 - 124: 2-[(2-{4-[5-(1-azetidínil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino}-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 654 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,31 - 2,44 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 4,15 (t, 4H), 6,24 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Exemplo 21 - 125: 2-[[2-(4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi)-5-pirimidinil]carbamoil]amino]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,98 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 592 (M + H)<sup>+</sup>.

Exemplo 21 - 126: 1-(2-(4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi)-5-pirimidinil)-3-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 641 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,19 (s, 6H), 4,58 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 3H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 21 - 127: 1-(2-(4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi)-5-pirimidinil)-3-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,05 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 653 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,37 (quint, 2H), 4,15 (t, 4H), 4,58 (d, 2H), 5,30 (t, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,24 - 7,56 (m, 6H), 8,02 - 8,09 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 3H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 21 - 128: 1-(2-(4-[5-(1-azetidil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi)-5-pirimidinil)-3-[3'-(hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,08 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 667 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (d, 3H), 2,37 (quint, 2H), 4,15 (t, 4H), 4,75 - 4,82 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 5H), 8,02 - 8,10 (m, 3H), 8,37 (s, 2H), 8,62 - 8,64 (m, 3H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 21 - 129: 1-(2-{4-[5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3'-(2-hidróxi-2-propanil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 669 (M + H) $^+$ .

Exemplo 21 - 130: 1-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,02 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 612 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,60 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,34 - 7,56 (m, 5H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 21 - 131: 1-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,04 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 626 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (d, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

Exemplo 21 - 132: 1-[3'-(2-hidróxi-2-propanil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,06 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 640 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,45 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 6,98 (d,



1H), 7,23 (d, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,41 - 7,59 (m, 5H), 8,08 (s, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 21 - 133: 1-{2-[4-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,09 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 640 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,60 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 3H), 9,00 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 21 - 134: 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[5-(3-oxetanilóxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

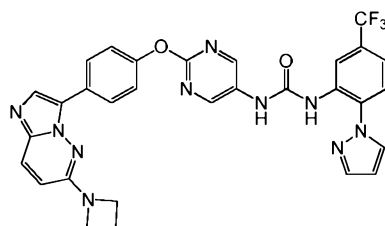
MASSA (ESI, Pos.) : 642 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,38 (s, 3H), 4,63 - 4,76 (m, 2H), 4,96 - 5,04 (m, 2H), 5,76 (quint, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,99 - 8,11 (m, 3H), 8,59 - 8,64 (m, 2H), 8,75 (s, 2H), 8,93 - 9,03 (m, 2H), 10,29 (s, 1H).

### Exemplo 22

[0221]O procedimento similar como Exemplo 7 foi realizado com um composto amina correspondente produzido com 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina no lugar de Exemplo 19 produzido com 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina, e o composto produzido no exemplo 3 ou um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

Exemplo 22 - 1: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(6-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia



TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,08 (t, 4H), 6,64 - 6,68 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,69 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

Exemplo 22 - 2: 1-(2-(4-(6-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidín-5-il)-3-(2-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,52 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,08 (t, 4H), 6,66 (d, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,95 (m, 3H), 8,20 - 8,23 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 22 - 3: 1-(2-(4-(6-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidín-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,28 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

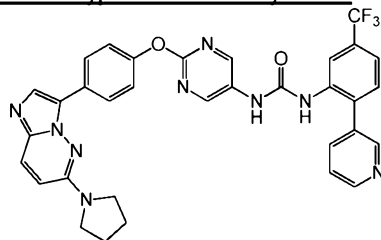
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,33 - 2,43 (m, 2H), 4,06 - 4,12 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,96 - 7,99 (m, 2H), 8,19 - 8,26 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 4: 1-(2-(4-(6-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidín-5-il)-3-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridín-3-il)ureia

TLC : Rf 0,34 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,33 - 2,43 (m, 2H), 4,06 - 4,11 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,53 - 7,61 (m, 3H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,72 - 8,75 (m, 1H), 8,76 - 8,79 (m, 1H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 22 - 5: 1-(2-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(6-(pirrolidín-1-

il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,59 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,96 - 2,01 (m, 4H), 3,47 - 3,52 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,85 - 7,94 (m, 3H), 8,23 - 8,28 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 22 - 6: 1-(2-(4-(6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

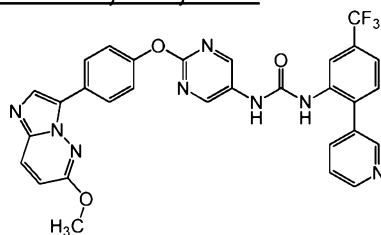
TLC : Rf 0,40 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,96 - 2,02 (m, 4H), 3,47 - 3,54 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 - 7,99 (m, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 7: 1-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-(6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,96 - 2,03 (m, 4H), 3,46 - 3,55 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,52 - 7,69 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,40 - 8,44 (m, 1H), 8,67 - 8,78 (m, 4H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 22 - 8: 1-(2-(4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,27 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,01 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,20 - 8,24 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 4H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 22 - 9: 1-(2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(6-metóxi-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,68 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

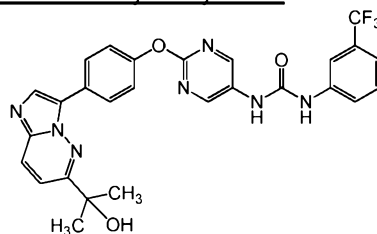
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,02 (s, 3H), 6,68 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Exemplo 22 - 10: 1-(2-(4-(6-metóxi-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,59 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 11: 1-(2-(4-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,20 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

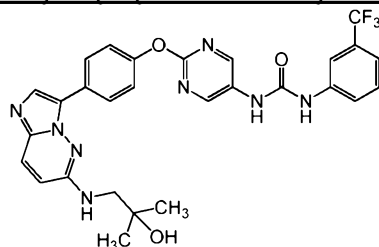
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,59 (s, 6H), 5,61 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 7,50 - 7,64 (m, 3H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,22 - 8,28 (m, 3H), 8,75 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 22 - 12: 1-(2-(4-(6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,19 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,49 (d, 3H), 4,85 - 4,93 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 4H), 8,75 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

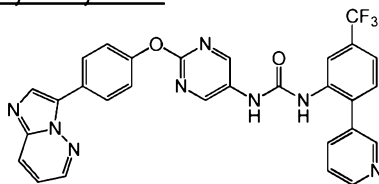
Exemplo 22 - 13: 1-(2-(4-(6-((2-hidróxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,35 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,19 (s, 6H), 3,27 (d, 2H), 4,57 (s, 1H), 6,87 - 6,90 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 14: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,50 (Acetato de Etila : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,26 - 7,34 (m, 3H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,93 (m, 1H), 8,15 - 8,28 (m, 5H), 8,38 (s, 1H), 8,63 - 8,70 (m, 5H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 22 - 15: 1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,45 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 - 8,28 (m, 4H), 8,58 (s, 1H), 8,63 - 8,73 (m, 4H), 9,66 (s, 1H).

Exemplo 22 - 16: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,38 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 2);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,67 - 6,72 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 3H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,16 - 8,30 (m, 4H), 8,40 - 8,45 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Exemplo 22 - 17: 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,27 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,28 - 7,43 (m, 4H), 7,74 (d, 1H), 8,16 - 8,27 (m, 4H), 8,56 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Exemplo 22 - 18: 1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,30 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,27 - 7,54 (m, 5H), 8,16 - 8,27 (m, 4H), 8,53 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 19: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,43 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 (s, 3H), 7,27 - 7,41 (m, 6H), 8,17 - 8,26 (m, 6H), 8,64 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H).

Exemplo 22 - 20: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,47 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 - 8,26 (m, 4H), 8,64 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 21: 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,22 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,22 - 7,37 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 - 8,27 (m, 4H), 8,26 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Exemplo 22 - 22: 1-(2-(4-(6-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,57 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1 ; CHROMATOREX NH TLC PLATE);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,32 - 2,42 (m, 2H), 4,08 (t, 4H), 6,67 (d, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,88 - 7,91 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,82 (br s, 1H), 9,76 (brs, 1H).

Exemplo 22 - 23: 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,53 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 22 - 24: 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,33 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,31 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,17 - 8,28 (m, 4H), 8,43 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 22 - 25: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,20 (Hexano : Acetato de Etila = 1 : 3);

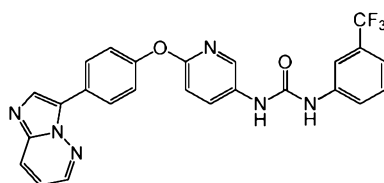
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,28 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 4H), 8,16 - 8,28 (m, 4H), 8,64 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Exemplo 22 - 26: 1-(2-(4-(6-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)-pirimidin-5-il)-3-(3,5-difluorofenil)ureia

TLC : Rf 0,25 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,76 - 6,85 (m, 1H), 7,19 (dd, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 8,17 - 8,27 (m, 4H), 8,64 (dd, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 22 - 27: 1-(6-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,51 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,07 (d, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,14 - 8,25 (m, 5H), 8,63 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Exemplo 22 - 28: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 96 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,65 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,07 - 8,23 (m, 5H), 8,56 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,50 (s, 1H).

Exemplo 22 - 29: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,37 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,23 - 8,25 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,81 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).



Exemplo 22 - 30: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 96 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 602 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,14 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,19 - 8,24 (m, 3H), 8,57 (d, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,84 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Exemplo 22 - 31: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,78 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 599 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,01 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,54 - 7,57 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,20 - 8,29 (m, 4H), 8,65 - 8,69 (m, 4H), 9,30 (s, 1H).

Exemplo 22 - 32: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 536 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 22 - 33: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]ureia

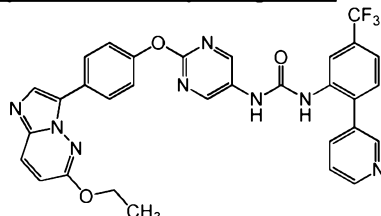
Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,97 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 656 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,01 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,59 (s,

1H), 8,67 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

Exemplo 22 - 34: 1-{2-[4-(6-etóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia



Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 613 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,41 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).

Exemplo 22 - 35: 1-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,79 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 641 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,70 (dd, 2H), 4,95 (t, 2H), 5,62 - 5,71 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,59 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,06 - 8,10 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 4H), 9,26 (s, 1H).

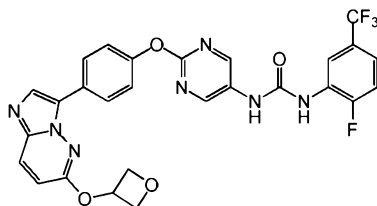
Exemplo 22 - 36: 1-{2-[4-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,76 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 583 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,59 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,16 - 8,24 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 4H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 22 - 37: 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia



TLC : Rf 0,31 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,70 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,63 - 5,71 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,34 - 7,55 (m, 4H), 8,06 - 8,13 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 22 - 38: 1-[3'-(2-hidróxi-2-propanil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-(2-[4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi]-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 698 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,45 (s, 6H), 4,70 (dd, 2H), 4,95 (dd, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,61 - 5,72 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,29(d, 1H), 7,35(d, 2H), 7,41 - 7,60 (m, 5H), 8,03 - 8,19 (m, 5H), 8,34 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 22 - 39: 1-[2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil]-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 588 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,01 (s, 3H), 6,65 - 6,66 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,41 - 8,44 (m, 2H), 8,71 (s, 2H), 9,57 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Exemplo 22 - 40: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-[2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,77 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 504 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,02 (s, 3H), 6,82 - 7,19 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 8,20 - 8,25 (m, 2H),

8,74 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 22 - 41: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 556 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 8,21 - 8,25 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Exemplo 22 - 42: 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 540 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,54 (m, 2H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,53 (dd, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,10 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 43: 1-(2,5-diclorofenil)-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 522 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,20 - 8,26 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,68 (s, 1H).

Exemplo 22 - 44: 1-(2,4-diclorofenil)-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,89 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 522 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H),

7,39 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,60 (s, 1H).

Exemplo 22 - 45: 1-(2,5-difluorofenil)-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]-piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,79 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 490 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,02 (s, 3H), 6,81 - 6,90 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 3H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Exemplo 22 - 46: 1-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 603 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,38 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,20 - 8,24 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 22 - 47: 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,88 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 554 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,01 (s, 3H), 6,61 - 6,63 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 2H), 8,19 - 8,24 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,37 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

Exemplo 22 - 48: 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-{2-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 77 % (Tempo de Retenção : 0,75 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 565 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,02 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 4H), 7,54 (dd, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 8,07 - 8,23 (m, 6H), 8,59 - 8,66 (m, 4H), 9,20 (brs, 1H).

Exemplo 22 - 49: 1-{6-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,83 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 598 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,00 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,45 - 7,59 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,06 - 8,21 (m, 6H), 8,42 (s, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 2H), 9,18 (s, 1H).

Exemplo 22 - 50: 1-{6-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,95 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 587 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,01 (s, 3H), 6,67 - 6,68 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 3H), 8,18 - 8,21 (m, 3H), 8,40 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

Exemplo 22 - 51: 1-{6-[4-(6-metóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-3-piridinil}-3-[5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 1,01 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 655 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,01 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,01 - 8,21 (m, 5H), 8,45 - 8,52 (m, 3H), 9,40 (s, 1H).

Exemplo 22 - 52: 1-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 564 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,68 - 4,72 (m, 2H), 4,93 - 4,98 (m, 2H), 5,63 - 5,72 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 4H), 8,74 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 22 - 53: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,90 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 598 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,68 - 4,73 (m, 2H), 4,93 - 4,99 (m, 2H), 5,63 - 5,72 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 4H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo 22 - 54: 1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,86 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 578 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,32 (s, 3H), 4,67 - 4,74 (m, 2H), 4,93 - 4,99 (m, 2H), 5,63 - 5,71 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 4H), 8,07 - 8,18 (m, 4H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,35 (s, 1H).

Exemplo 22 - 55: 1-(2,4-diclorofenil)-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 564 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,67 - 4,74 (m, 2H), 4,92 - 5,00 (m, 2H), 5,63 - 5,72 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,06 - 8,19 (m, 5H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,61 (s, 1H).

Exemplo 22 - 56: 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,84 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 544 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,22 (s, 3H), 4,70 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,63 - 5,72 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,05 - 8,19 (m, 4H), 8,27 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 57: 1-(2,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]-piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,81 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 532 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,70 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,62 - 5,72 (m, 1H), 6,81 - 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,93 - 8,01 (m, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 4H), 8,75 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Exemplo 22 - 58: 1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,77 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 588 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,71 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,62 - 5,72 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,05 - 8,20 (m, 4H), 8,73 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 10,13 (s, 1H).

Exemplo 22 - 59: 1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,83 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 608 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,32 (s, 3H), 4,70 (dd, 2H), 4,95 (dd, 2H), 5,63 - 5,71 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,03 - 8,19 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

Exemplo 22 - 60: 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)-



imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,79 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 592 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,32 (s, 3H), 4,71 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,62 - 5,72 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,03 - 8,20 (m, 5H), 8,76 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Exemplo 22 - 61: 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 98 % (Tempo de Retenção : 0,87 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 642 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,39 (s, 3H), 4,70 (dd, 2H), 4,95 (dd, 2H), 5,62 - 5,73 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,03 - 8,20 (m, 5H), 8,63 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Exemplo 22 - 62: 1-[2-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 93 % (Tempo de Retenção : 0,73 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 574 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,28 (s, 3H), 4,70 (dd, 2H), 4,96 (dd, 2H), 5,62 - 5,73 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,04 - 8,20 (m, 5H), 8,77 (s, 3H), 10,14 (s, 1H).

Exemplo 22 - 63: 2-[(2-[4-(6-etóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi)-5-pirimidinil]carbamoil)amino]-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,99 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 643 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,41 (t, 3H), 2,76 (s, 6H), 4,42 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 64: 1-{2-[4-(6-etóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 614 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,41 (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,03 - 8,26 (m, 3H), 8,20 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Exemplo 22 - 65: 1-[5-cloro-2-(metilsulfonil)fenil]-3-{2-[4-(6-etóxi-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenóxi]-5-pirimidinil}ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 100 % (Tempo de Retenção : 0,91 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 580 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,43 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,45 (q, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Exemplo 22 - 66: 1-[3'-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 1,07 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 670 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4,58 (d, 2H), 4,70 (dd, 2H), 4,95 (dd, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,67 (quint, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,27 - 7,56 (m, 8H), 8,04 - 8,15 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 22 - 67: 1-[3'-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]-3-(2-{4-[6-(3-oxetanilóxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenóxi}-5-pirimidinil)ureia

Pureza (LC-MS/ELSD) : 99 % (Tempo de Retenção : 0,94 min);

MASSA (ESI, Pos.) : 684 (M + H)<sup>+</sup>;

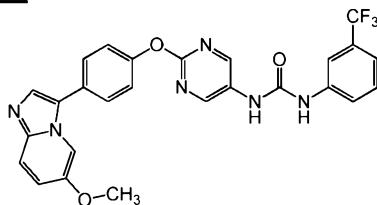
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,36 (d, 3H), 4,70 (dd, 2H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 4,95 (dd, 2H), 5,21 (d, 1H), 5,67 (quint, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,27 - 7,56 (m, 8H), 8,03 -

8,13 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

### Exemplo 23

[0222]O procedimento similar como Exemplo 7 foi realizado com um composto amina correspondente produzido com um composto heterociclo bicíclico correspondente no lugar de Exemplo 19 produzido com 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina, e o composto produzido no exemplo 3 ou um composto carbamato ou isocianato correspondente no lugar do composto produzido no exemplo 3 para se obter os presentes compostos tendo as seguintes características físicas.

### Exemplo 23 - 1: 1-(2-(4-(6-metóxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,52 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,81 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 2H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

### Exemplo 23 - 2: 1-(2-(4-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,26 (Clorofórmio : Metanol = 19 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,48 (s, 6H), 5,30 (s, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 4H), 7,49 - 7,74 (m, 6H), 7,95 - 7,99 (m, 1H), 8,50 - 8,53 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

### Exemplo 23 - 3: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)ureia

TLC : Rf 0,59 (Acetato de Etila : Metanol = 9 : 1);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,67 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,51

(d, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 2H), 8,71 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Exemplo 23 - 4: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,27 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 7,48 - 7,60 (m, 3H), 7,64 - 7,72 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,88 (dt, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 4H), 9,25 (s, 1H).

Exemplo 23 - 5: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,46 (Acetato de Etila);

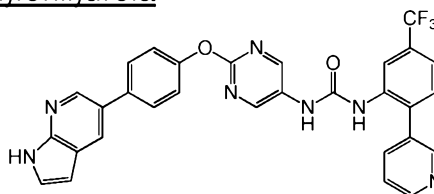
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,95 - 7,05 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,52 (t, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Exemplo 23 - 6: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ureia

TLC : Rf 0,29 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,54 - 7,78 (m, 9H), 8,43 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

Exemplo 23 - 7: 1-(2-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,23 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,49 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 4H),

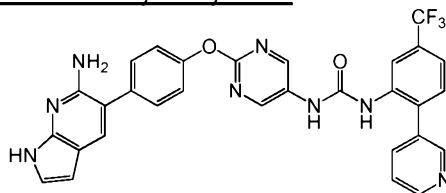
7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

Exemplo 23 - 8: 1-(2-(4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,60 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 6,49 - 6,50 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,50 - 8,53 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

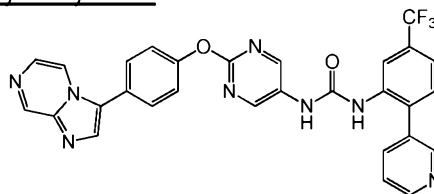
Exemplo 23 - 9: 1-(2-(4-(6-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,35 (Acetato de Etila);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 5,19 (s, 2H), 6,20 - 6,24 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 6H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 4H), 9,23 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

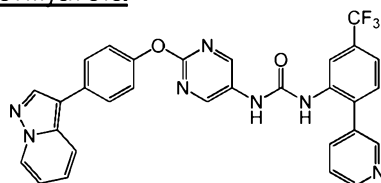
Exemplo 23 - 10: 1-(2-(4-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,34 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,38 (d, 2H), 7,46 - 7,59 (m, 3H), 7,78 (d, 2H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,58 - 8,69 (m, 5H), 9,13 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

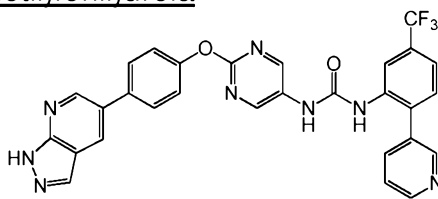
Exemplo 23 - 11: 1-(2-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-

(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia

TLC : Rf 0,29 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6,94 (t, 1H), 7,74 - 7,35 (m, 3H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 - 8,38 (m, 2H), 8,64 - 8,74 (m, 5H), 9,22 (s, 1H).

Exemplo 23 - 12: 1-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia



TLC : Rf 0,23 (Acetato de Etila);

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,29 (d, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 7,87 - 7,93 (m, 1H), 8,18 - 8,21 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 4H), 8,83 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 13,7 (s, 1H).

Exemplos de Experimento Farmacológico:

Exemplo de Experimento Farmacológico 1: Medição de atividade inibidora de TrkA cinase usando células que expressam TrkA humana

[0223]A atividade inibidora de TrkA cinase em sistemas celulares foi medida usando células CHO-K1 que expressam TrkA humana e NFAT-*b/a* (células CHO-K1 de TrkA-NFAT-*b/a* CellSenser™, Invitrogen).

[0224]No dia antes do ensaio, as células CHO-K1 de TrkA-NFAT-*b/a* CellSenser™ foram colocadas em suspensão em um meio de ensaio (Opti-MEM1 Meio de Soro Reduzido (Invitrogen) contendo soro fetal bovino dialisado a 0,5 % (Invitrogen), aminoácidos não essenciais 0,1 mM (Invitrogen), piruvato de sódio 1 mM (Invitrogen) e antibióticos (penicilina 100 U/mL e estreptomicina 100  $\mu\text{g/mL}$

(Invitrogen))) e colocadas em uma densidade de  $2,4 \times 10^4$  células/40  $\mu\text{L}$ /poço em uma placa de fundo claro de 96 poços (Corning, Catálogo Nº: 3882). Em alguns poços foram adicionados apenas o meio de ensaio a 40  $\mu\text{L}$ /poço (Livre de célula). No dia do ensaio, 10 mM do presente composto (solução de DMSO) foi distribuído em uma placa de 96 poços (Costar, Catálogo Nº: 3363) e diluídos em série com DMSO com a razão geométrica de 3. As diluições em série foram diluídas com o meio de ensaio a 100 vezes para preparar uma solução do presente composto com uma concentração de 10 vezes (concentração de DMSO: 1 %). À placa onde as células foram colocadas, foi adicionado o presente composto a 5  $\mu\text{L}$ /poço e a placa foi incubada em uma incubadora de  $\text{CO}_2$  com  $\text{CO}_2$  a 5 %, Ar a 95 % a 37 °C por 30 minutos. Para um controle e um *blank*, o meio de ensaio contendo DMSO a 1 % foi adicionado a 5  $\mu\text{L}$ /poço no lugar da solução do presente composto. Subsequentemente, o meio de ensaio contendo NGF (Camundongo 2.5s, Natural, Invitrogen) foi adicionado à placa a 5  $\mu\text{L}$ /poço (concentração final de NGF: 50 ng/ml) e a placa foi incubada em uma incubadora de  $\text{CO}_2$  com  $\text{CO}_2$  a 5 %, Ar a 95 % a 37 °C por 5 horas. Para o grupo *blank*, o meio de ensaio foi adicionado no lugar de NGF a 5  $\mu\text{L}$ /poço. Um reagente de detecção de ensaio repórter (10  $\mu\text{L}$ /poço) foi adicionado à placa que depois foi incubada no escuro na temperatura ambiente por 120 minutos. O reagente de detecção de ensaio repórter foi preparado a partir de Kit de Carregamento LiveBLAzer™-FRET B/G (Invitrogen). Em Analyst GT (Molecular Devices Japan, K.K.), os poços foram irradiados com luz de excitação a 405 nm e as intensidades de fluorescência a 460 nm e 530 nm foram medidas. A razão de transferência ressonante de energia por fluorescência resolvida no tempo (TR-FRET) de cada poço foi calculada de acordo com a seguinte Equação 1:

[Eq. 1]

$$\text{Razão de TR-FRET} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

em que:

$A_{460X}$ : a intensidade de fluorescência a 460 nm do presente composto, controle ou *blank*;

$A_{460F}$ : a intensidade de fluorescência a 460 nm do livre de célula;

$A_{530X}$ : a intensidade de fluorescência a 530 nm do presente composto, controle ou *blank*; e

$A_{530F}$ : a intensidade de fluorescência a 530 nm do livre de célula.

[0225]A taxa de inibição de TR-FRET (%) do presente composto foi calculada de acordo com a seguinte Equação 2:

[Eq. 2]

$$\text{Taxa de inibição (\%)} = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

em que  $A_X$ : a razão de TR-FRET quando o presente composto é adicionado;

$A_B$ : a TR-FRET de *blank*; e

$A_C$ : a TR-FRET do controle.

[0226]O valor da  $IC_{50}$  pelo presente composto foi calculado a partir da curva de inibição com base na taxa de inibição do presente composto em concentrações respectivas.

[0227]Como um resultado, foi descoberto que os presentes compostos tiveram valores da  $IC_{50}$  de 0,5  $\mu\text{M}$  ou mais baixos e tiveram atividade inibidora de TrkA. Os valores da  $IC_{50}$  de alguns dos presentes compostos são mostrados na Tabela 1 ou 2 seguinte.

Tabela 1

Exemplo	Atividade inibidora de TrkA ( $IC_{50}$ ; $\mu\text{M}$ )
7	0,001
8 - 1	0,001
8 - 2	0,002
8 - 4	0,001
9 - 1	0,003



9 - 2	0,001
11	0,001
13 - 1	0,002
14 - 5	0,001
14 - 6	0,001
15 - 4	0,001
15 - 5	0,003
15 - 6	0,002
15 - 52	0,004
15 - 55	0,004
15 - 58	0,002
15 - 63	0,002
15 - 71	0,002
15 - 77	0,002
15 - 87	0,001
15 - 96	0,0004
15 - 98	0,0008
15 - 104	0,0005
15 - 105	0,004

Tabela 2

Exemplo	Atividade inibidora de TrkA (IC50; $\mu$ M)
21 - 1	0,001
21 - 2	0,001
21 - 9	0,001
21 - 13	0,001
21 - 37	0,001
21 - 51	0,001

21 - 65	0,0007
21 - 67	0,004
21 - 70	0,002
21 - 73	0,003
21 - 75	0,004
22 - 8	0,001
22 - 9	0,001
22 - 34	0,001
23 - 3	0,001
23 - 7	0,002
23 - 10	0,001
23 - 11	0,001
23 - 12	0,001

Exemplo de Experimento Farmacológico 2: Teste de atividade inibidora de enzima de cinases exceto Trk (experimento de seletividade)

[0228]Uma substância de teste (o presente composto) foi dissolvida em dimetilsulfóxido para ajustar uma concentração de 100 vezes da concentração de teste, 3  $\mu$ M. A solução foi ainda diluída a 25 vezes com um tampão de ensaio (HEPES 20 mM, Triton X-100 a 0,01 %, DTT 2 mM, pH 7,5) para se obter uma substância de solução de teste. Em uma maneira similar, uma solução de substância de controle positivo foi preparada com uma substância de controle positivo.

[0229]Uma solução de concentração de 4 vezes (5  $\mu$ L) da substância de teste ajustada com o tampão de ensaio, 5  $\mu$ L de uma solução de concentração de 4 vezes de substrato/ATP/metálico (Mg) e 10  $\mu$ L de uma solução de concentração de 2 vezes de cinase foram misturados em um poço de uma placa de 384 poços de polipropileno e deixados reagir na temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concluída adicionando 60  $\mu$ L de um Tampão de Terminação (QuickScout Screening

Assist MSA; Carna Biosciences). O peptídeo de substrato e o peptídeo fosforilado na solução de reação foram separados e quantificados. A reação de cinase foi avaliada a partir da razão do produto ( $P/(P+S)$ ) calculada a partir da altura (S) do pico do peptídeo de substrato e da altura (P) do pico do peptídeo fosforilado. Outras cinases usadas no experimento de seletividades de cinase foram, por exemplo, b-Raf e KDR. A Tabela 3 seguinte indica substratos, concentrações de substrato, concentrações de ATP e substâncias de controle positivo usados nos testes de atividade de inibição de enzima cinase respectivos.

Tabela 3

Cinase	Substrato		ATP ( $\mu\text{M}$ )	Controle positivo
	Nome	(nM)		
b-Raf	MAP2K1	1	1000	ZM336372
KDR	CSKtide	1000	75	Estaurosporina

[0230]A taxa de inibição foi calculada a partir da intensidade de sinal média dos poços de teste contendo substâncias de teste respectivas desde que a intensidade de sinal média de poços de controle, cada um contendo todas os componentes de reação foi 0 % de inibição e a intensidade de sinal média de poços de fundo (sem adição da enzima) foi 100 % de inibição. Como um resultado, os presentes compostos em uma concentração de 3  $\mu\text{M}$  tiveram as taxas de inibição de cinases como mostrados na Tabela 4 seguinte.

Tabela 4

Exemplo	Taxa de inibição (%)	
	b-Raf	KDR
7	40	0
8 - 1	6,5	0
8 - 2	21	0
13 - 1	33	7,5

14 - 5	13	0
14 - 6	45	1,7
15 - 4	0	0
15 - 6	37	0
15 - 52	20	0
15 - 55	30	0
15 - 58	30	0
15 - 63	43	0
15 - 71	40	0
15 - 77	32	0
15 - 87	34	0
15 - 96	22	2
15 - 98	23	8
15 - 104	53	18
15 - 105	26	0
21 - 1	36	1,5
21 - 2	30	1
21 - 37	50	16
21 - 51	49	9
21 - 65	58	19
21 - 67	19	0
21 - 70	19	0
21 - 73	21	0
21 - 75	41	0
22 - 34	56	19

[0231]A partir deste resultado, é demonstrado que os presentes compostos mostram baixa inibição de cinases exceto TrkA, por exemplo, b-Raf e KDR,

enquanto exibem forte inibição de TrkA. Em outras palavras, os presentes compostos têm inibição de TrkA tão forte quanto IC<sub>50</sub> de 0,5 µM ou menos de acordo com o resultado do Exemplo Farmacológico 1, enquanto os presentes compostos inibem cinases exceto TrkA apenas a 0 % a cerca de 58 % mesmo na concentração de 3 µM de acordo com o resultado do Exemplo Farmacológico 2. Assim, é demonstrado que os presentes compostos têm alta seletividade para a inibição de TrkA e têm excelente seletividade de cinase.

Exemplo de Experimento Farmacológico 3: Inibição de hiper permeabilidade vascular induzida por rato NGF

[0232]Atividade inibidora de TrkA do presente composto foi avaliada *in vivo*. O presente composto dissolvido em um meio foi oralmente administrado (volume administrado: 5 mL/kg) aos ratos CD(SD)IGS machos (7 a 9 semanas de idade, Charles River laboratories Japan, Inc.) raspados nas costas. Um meio foi oralmente administrado (volume administrado: 5 mL/kg) aos grupos controle e normais. Após 6, 12 ou 14 horas de administração, 3 µg/mL de uma solução de NGF (Camundongo 2.5s, Natural, Invitrogen) preparada em solução salina contendo BSA a 0,1 % (Sigma-Aldrich) foi intracutaneamente administrada (dose; 50 µL/sítio) em 3 sítios nas costas de animais sob anestesia com halotano. Para o grupo normal, a solução salina contendo BSA a 0,1 % foi intracutaneamente administrada (dose; 50 µL/sítio) em 3 sítios nas costas. Imediatamente após à administração intracutaneamente, Azul de Evans a 1 % (Tokyo Chemical Industriy Co., Ltd.) foi administrado intravenosamente a partir da cauda (volume administrado: 3 mL/kg). Após 10 minutos de administração, os animais foram sacrificados por sangramento devido à incisão da aorta abdominal. Os sítios de administração intracutaneamente nas costas (3 sítios) foram excisados e as amostras de pele foram respectivamente transferidas aos poços em uma placa de 48 poços (Asahi Vidro Co., Ltd.). Formamida (0,8 mL/poço) foi adicionada à placa e a placa foi selada e incubada

durante a noite a 60 °C. A solução de extração de formamida (200 µL) foi transferida a uma placa de 96 poços e a absorvância (comprimento de onda: 620 nm) de Azul de Evans extraído em formamida foi medida em um leitor de microplacas de absorvância (SpectraMAX 190, Molecular Devices Japan, K.K.). As amostras padrão de Azul de Evans dissolvidas em formamida (0, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25 e 50 µg/mL) foram medidas ao mesmo tempo quanto à absorvância (comprimento de onda: 620 nm) para gerar uma curva de calibração. Com base na curva de calibração e nas absorvâncias de amostras, as concentrações de Azul de Evans na amostra foram calculadas. As concentrações de Azul de Evans para três amostras de pele coletadas de um animal foram calculadas para se obter o vale para o animal. A taxa de inibição para hiper permeabilidade vascular induzida por rato NGF do presente composto foi calculada de acordo com a seguinte Equação:

[Eq. 3]

$$\text{Taxa de inibição (\%)} = \{1 - (A_x - A)/(A_c - A)\} \times 100$$

em que  $A_x$ : a concentração de Azul de Evans do composto de teste (um valor médio de 3 amostras de um animal);

$A$ : a concentração de Azul de Evans do grupo normal (um valor médio de 3 amostras de um animal);

$A_c$ : a concentração de Azul de Evans do grupo controle (um valor médio de 3 amostras de um animal).

[0233] Como um resultado, o presente composto (3 mg/kg; 6 horas após à administração) teve a taxa de inibição para hiper permeabilidade vascular induzida por rato NGF de cerca de 70 %, e foi descoberto que os presentes compostos inibiram fortemente a hiper permeabilidade vascular mesmo após um longo período de tempo.

[0234] Por exemplo, alguns dos presentes compostos (1 mg/kg; 14 ou 12 horas após à administração) tiveram taxa de inibição de hiper permeabilidade

vascular induzida por rato NGF como mostrado nas Tabelas 5 e 6 seguintes.

Tabela 5

Exemplo	Taxa de inibição de hiper permeabilidade vascular (%) (tempo após à administração (h))
7	97 % (14 h)
8 - 1	94 % (14 h)
8 - 2	100 % (14 h)
8 - 4	96 % (14 h)
9 - 1	86 % (14 h)
9 - 2	100 % (14 h)
11	100 % (14 h)
13 - 1	100 % (14 h)
14 - 5	93 % (14 h)
14 - 6	78 % (12 h)
15 - 4	100 % (14 h)
15 - 5	92 % (14 h)
15 - 6	95 % (14 h)
15 - 52	96 % (14 h)
15 - 55	94 % (14 h)
15 - 58	100 % (14 h)
15 - 63	99 % (14 h)
15 - 71	100 % (14 h)
15 - 77	100 % (14 h)
15 - 87	86 % (14 h)
15 - 96	90 % (14 h)
15 - 98	80 % (14 h)
15 - 104	100 % (14 h)

15 - 105	100 % (14 h)
----------	--------------

Tabela 6

Exemplo	Taxa de inibição de hiper permeabilidade vascular (%) (tempo após à administração (h))
21 - 1	87 % (14 h)
21 - 2	100 % (14 h)
21 - 9	100 % (14 h)
21 - 13	100 % (12 h)
21 - 37	98 % (14 h)
21 - 51	95 % (14 h)
21 - 65	92 % (14 h)
21 - 67	90 % (14 h)
21 - 70	100 % (14 h)
21 - 73	92 % (14 h)
21 - 75	100 % (14 h)
22 - 8	100 % (14 h)
22 - 9	100 % (14 h)
22 - 34	91 % (14 h)

Exemplo de Experimento Farmacológico 4: Efeito analgésico em ratos modelo induzidos por monoiodoacetato de sódio

[0235] Usando ratos modelo induzidos com monoiodoacetato de sódio (em seguida, abreviada como MIA) (Sigma-Aldrich Japan), os presentes compostos foram avaliados quanto ao seu efeito analgésico.

(1) Geração de ratos modelo induzidos por MIA

[0236] Sob anestesia com isoflurano, os ratos foram raspados em torno dos joelhos dos membros posteriores direitos e a solução de 25 µL de MIA 120 mg/mL foi administrada na articulação dos membros do joelho traseira direita usando uma



seringa (BD Lo-Dose, Beckton Dickinson Japan) com uma agulha 29 G. A um grupo controle normal, 25 µL de solução salina foram administrados.

(2) Organização e agrupamento de grupo

[0237]Os grupos incluídos foram um grupo controle normal, um grupo controle de doença, um grupo substância de teste e um grupo tramadol ou morfina. Exceto o grupo controle normal, os ratos foram agrupados de modo que a razão de carga de peso da pata traseira direita (a medição da razão é descrita aqui abaixo) de ratos modelo 14 dias após à indução com MIA gerados de acordo com o método como descrito em (1) acima, foi equivalente entre todos os grupos.

(3) Administração de substâncias de teste, tramadol ou morfina

[0238]Os presentes compostos que são as substâncias de teste foram respectivamente dissolvidos em Wellsolve (Celeste Corporation) para preparar as soluções com concentrações de 0,1, 0,3 e 1 mg/mL. A solução preparada de 0,1, 0,3 ou 1 mg/mL foi diluída 5 vezes com água destilada para preparar uma solução de 0,02, 0,06 ou 0,2 mg/mL (concentração final de Wellsolve: 20 %). O fármaco controle positivo, tramadol, foi dissolvido em solução salina para preparar uma solução de 2 mg/mL. Alternativamente, o fármaco controle positivo, morfina, foi dissolvido em solução salina para preparar uma solução de 0,6 mg/mL. A partir do dia 14 ao dia 23 após à indução com MIA, uma substância de solução de teste (0,1, 0,3 ou 1 mg/kg) foi oralmente administrada ao grupo substância de teste, duas vezes ao dia, durante 10 dias. No dia 24, após à indução com MIA, a substância de solução de teste foi oralmente administrada 3 horas antes da medição da razão de carga de peso da pata traseira direita e a solução salina foi subcutaneamente administrada 1 hora antes da medição. O grupo tramadol ou o grupo morfina receberam oralmente Wellsolve a 20 %, duas vezes ao dia, durante 10 dias a partir do dia 14 ao dia 23 após à indução com MIA. No dia 24 após à indução com MIA, Wellsolve a 20 % foi oralmente administrado 3 horas antes da medição da razão de carga de peso da

pata traseira direita e uma solução de tramadol (10 mg/kg) ou uma solução de morfina (3 mg/kg) foi subcutaneamente administrada 1 hora antes da medição. O grupo controle normal e o grupo controle de doença receberam Wellsolve a 20 %, duas vezes ao dia, durante 10 dias a partir do dia 14 ao dia 23 após à indução com MIA. No dia 24 após à indução com MIA, Wellsolve a 20 % foi oralmente administrado 3 horas antes da medição da razão de carga de peso da pata traseira direita e solução salina foi subcutaneamente administrada 1 hora antes da medição.

(4) Medição da razão de carga de peso da pata traseira direita

[0239]A carga de peso em patas traseiras direita e esquerda foi medida com o Linton Incapacitance Tester (MJS Tecnologia INC., UK). Isto é, um rato foi transferido em uma gaiola do Linton Incapacitance Tester e ajustado de modo que as patas traseiras direita e esquerda estivessem respectivamente em cada um de um par de sensores gravimétricos. Depois de confirmar que o rato foi equilibrado na esquerda e direita e para frente e para trás, a carga de peso de patas traseiras esquerda e direita foi respectivamente medida por 3 segundos. A medição foi repetida 3 vezes por rato. De modo a obter resultados estáveis, os ratos foram condicionados na gaiola por 20 minutos ou mais por dia durante 5 ou mais dias entre o dia da indução com MIA e o dia 14 após à indução. Além disso, os ratos também foram condicionados na gaiola imediatamente antes da medição por cerca de 10 minutos. A carga de peso of patas traseiras direita e esquerda foi medida antes do agrupamento no dia 14 após à indução com MIA e no dia 24 após à indução para o grupo controle normal, o grupo controle de doença, o grupo substância de teste (3 horas após à administração), o grupo tramadol (1 hora após à administração) e o grupo morfina (1 hora após à administração). Com base na média de cargas de peso da pata traseira direita e esquerda, a razão de carga de peso da pata traseira direita com respeito à carga de peso de ambas as patas traseiras foi calculada de acordo com a seguinte Equação 4. A medição foi realizada em uma maneira cega. A

percentagem de melhoria para os presentes compostos que são as substâncias de teste foi calculada com base na razão de carga de peso da pata traseira direita de cada grupo no dia 24 após à indução com MIA de acordo com a seguinte Equação 5, desse modo, avaliando o efeito analgésico das substâncias de teste (presentes compostos).

[Eq. 4]

Razão de carga de peso da pata traseira direita B (%) =  $\{A_R / (A_R + A_L) \times 100\}$

em que:

A<sub>R</sub>: carga de peso de pata traseira direita (média de três medições por rato);

e

A<sub>L</sub>: carga de peso de pata traseira esquerda (média de três medições por rato).

[Eq. 5]

Percentagem de melhoria de substância de teste (%) =  $\{1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C)\} \times 100$

em que:

B<sub>C</sub>: média do grupo controle normal;

B<sub>N</sub>: média do grupo controle de doença; e

B<sub>T</sub>: média do grupo substância de teste.

[0240] Como um resultado, os presentes compostos tiveram a percentagem de melhoria equivalente a ou superior a de tramadol e morfina que são comumente usados como agentes analgésicos. Consequentemente, foi descoberto que os presentes compostos tiveram efeito analgésico equivalente ou superior a de tramadol e morfina.

[0241] Exemplos do efeito analgésico (percentagem de melhoria) de alguns dos presentes compostos em ratos modelo induzidos por MIA são mostrados na Tabela 7 seguinte (os resultados obtidos com o fármaco controle positivo de

tramadol) e na Tabela 8 (os resultados obtidos com o fármaco controle positivo de morfina).

Tabela 7

Exemplo	Percentagem de melhoria (%)
7	61
8 - 1	60
14 - 5	47
15 - 6	51
21 - 9	64
21 - 13	66
Fármaco controle positivo	Percentagem de melhoria (%)
Tramadol	43

Tabela 8

Exemplo	Percentagem de melhoria (%)
14 - 6	53
15 - 52	60
15 - 55	62
15 - 63	53
15 - 77	55
15 - 87	57
15 - 98	57
15 - 104	54
21 - 37	67
21 - 51	68
21 - 70	61
21 - 73	62

Fármaco controle positivo	Percentagem de melhoria (%)
Morfina	54

[Exemplos de Formulação]

Exemplo de Formulação 1

[0242]Os seguintes componentes foram misturados e comprimidos em comprimidos de acordo com um método convencional para se obter 10.000 comprimidos contendo 10 mg do ingrediente ativo por tablete.

1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia: 100 g

Carboximetilcelulose de cálcio (agente desintegrante): 20 g

Estearato de magnésio (lubrificante): 10 g

Celulose microcristalina: 870 g

Exemplo de Formulação 2

[0243]Os seguintes componentes foram misturados de acordo com um método convencional, filtrados através de um filtro de poeira, distribuídos em ampolas a 5 ml e termicamente esterilizados em um autoclave para se obter 10.000 ampolas contendo 20 mg do ingrediente ativo por ampola.

1-(2-(4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenóxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureia: 200 g

Manitol: 20 g

Água destilada: 50 L

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[0244]O presente composto tem atividade inibidora de Trk e, assim, é útil para profilaxia e/ou terapia de doenças as quais Trk está envolvido, por exemplo, dor, prurido, disfunção do trato urinário inferior, asma, rinite alérgica, doença inflamatória intestinal e doença de Chagas.

### REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de ser 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]ureia.

2. Sal **CARACTERIZADO** pelo fato de ser do composto 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]ureia, como definido na reivindicação 1.

3. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]ureia ou um sal deste, como definido na reivindicação 1 ou 2, como um ingrediente ativo.

4. Uso do composto 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]ureia ou um sal deste, como definido na reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um agente profilático e/ou terapêutico para o tratamento de câncer.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata, câncer pancreático, câncer de mama, câncer sanguíneo, câncer da glândula tiroide, câncer de colo, neuroblastoma ou câncer de pulmão.

RESUMO

“COMPOSTO 1-{2-[4-(2-AMINO-5-COLORO-3-PIRIDINIL)FENÓXI]-5-PIRIMIDINIL}-3-[2-(METILSULFONIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]UREIA, SAL DESTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS E USO DESTES PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER”

A presente invenção fornece o composto 1-{2-[4-(2-amino-5-cloro-3-piridinil)fenóxi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]ureia, um sal deste composto, assim como uma composição farmacêutica compreendendo tanto o composto quanto seu sal como um ingrediente ativo. A presente invenção também está relacionado ou uso deste composto e de seu sal para a fabricação de um agente profilático e/ou terapêutico para o tratamento de câncer, tal como câncer de próstata, câncer pancreático, câncer de mama, câncer sanguíneo, câncer da glândula tiroide, câncer de colo, neuroblastoma ou câncer de pulmão.