



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

(21) PI 0720457-4 A2



(22) Data de Depósito: 18/12/2007
(43) Data da Publicação: 14/01/2014
(RPI 2245)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/505
A61K 31/47

(54) Título: COMPOSTOS CITOESQUELETAIS
ATIVOS INIBIDORES DE RHO QUINASE,
COMPOSIÇÃO E USO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 17/12/2007 US 11/958.214,
18/12/2006 US 60/870.555

(73) Titular(es): Inspire Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): Christopher S. Crean, David J. Slade, Jason L.
Vittitow, John W. Lampe, Jonathan Bryan Decamp, Nicholas F. Pelz,
Paul S. Watson, Ward M. Peterson

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007087973 de
18/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/077057 de
26/06/2008

“COMPOSTOS CITOESQUELETAIS ATIVOS INIBIDORES DE RHO QUINASE, COMPOSIÇÃO E USO”

Campo Técnico

Essa invenção está relacionada a compostos sintéticos citoesqueletais ativos, tal como compostos inibidores de quinase rho-associadas (ROCK), e aos métodos de produzir tais compostos. A invenção também está relacionada a utilização de tais compostos na prevenção ou tratamento de doenças ou distúrbios que sejam influenciados ou que possam ser ajudados pela alteração da integridade ou rearranjo citoesqueletal, incluindo, mas não exclusivo de interações actomiosina, aperto juncional e complexos de adesão focal, por exemplo, no tratamento de distúrbios em que a pressão intraocular é elevada, tal como glaucoma primário de ângulo aberto.

Fundamentos da Invenção

Glaucoma é uma doença oftálmica que leva a defeito visual irreversível. Ela é a quarta causa mais comum de cegueira e a segunda causa mais comum de perda visual nos Estados Unidos, e a causa mais comum da perda visual irreversível na população de afro-americanos. De modo geral, a doença é caracterizada por uma progressiva neuropatia ótica provocada pelo menos em parte pelos efeitos deletérios resultantes da aumentada pressão intraocular. Em indivíduos normais, as pressões intraoculares variam na faixa de 12 a 20 mm Hg, ficando na média de aproximadamente 16 mm Hg. Todavia, em indivíduos que sofrem de glaucoma primário de ângulo aberto, as pressões intraoculares geralmente sobem acima de 22 a 30 mm Hg. Em glaucoma agudo ou de fechamento de ângulo, a pressão intraocular pode atingir valores de 70 mm Hg levando à cegueira em apenas uns poucos dias. De modo curioso, a perda da visão pode resultar de pressões intraoculares estatisticamente normais em indivíduos com olhos não usualmente sensíveis a pressão; uma condição conhecida como glaucoma normotensivo. [Ver, por exemplo, P. L. Kaufman e T. W. Mittag, "Medical Therapy Of Glaucoma," Ch. 9, Sec. II (pp. 9,7-9,30) In P. L. Kaufman e T. W. Mittag (eds.): Glaucoma (Vol. 7 of S. M. Podos e M. Yanoff (eds): Textbook of Ophtalmology Series). London, Mosby-Year Book Europe Ltd. (1994); A. C. Guyton, Textbook of Medical Physiology (W. B. Saunders Co., Sixt Ed.), pp. 386-89 (1981)]. Glaucoma de ângulo aberto constitui aproximadamente 90% da totalidade dos glaucomas primários sendo caracterizado por resistência anormalmente alta à drenagem do fluido (humor aquoso) proveniente do olho. A resistência normal é requerida para manter uma pressão intraocular suficiente para manter a forma do olho quanto a integridade ótica. Essa resistência é provida pela rede trabecular, um complexo tecido multilaminar que consiste de células especializadas com uma densa rede citoesqueletal actomiosina, feixes colagenosos e matriz extracelular. A resistência da rede trabecular normalmente é tal que a pressão intraocular é de aproximadamente 16 mm Hg, uma pressão na qual o humor aquoso deixa o olho na mesma velocidade na

qual ele é produzido (2,5 μ L/minuto). No olho glaucomatoso, a velocidade da produção do humor aquoso permanece constante, embora seja a resistência aumentada à saída de fluxo que seja responsável pela elevada pressão intraocular.

Tratamentos típicos para glaucoma compreendem uma variedade de abordagens farmacêuticas para reduzir a pressão intraocular (IOP), cada uma com suas desvantagens. Bloqueadores beta e inibidores da anidrase carbônica reduzem a produção do humor aquoso, que é necessário para nutrir as lentes avasculares e as células endoteliais da córnea, e as prostaglandinas influenciam a rota de saída de fluxo uveascleral, que concorre com apenas 10% da facilitação total da saída de fluxo. Não existe até o momento agentes terapêuticos comercialmente aprovados que atuem diretamente na rede trabecular, o sítio de drenagem do humor aquoso onde a aumentada resistência à saída de fluxo do humor aquoso é responsável pela elevada IOP (pressão intraocular - intraocular pressure). Portanto, permanece uma necessidade médica quanto a aprimoradas medicações de rebaixamento da IOP que tenham por alvo essa estrutura. Agentes farmacológicos que têm por alvo a rede trabecular podem proporcionar alívio a um número significativo de pacientes que não respondam adequadamente aos usuais medicamentos de rebaixamento da IOP e/ou que não possam tolerar os efeitos colaterais associados com esses agentes. Adicionalmente, essas moléculas podem se mostrar benéficas como terapia adjunta com outras classes de medicações de rebaixamento da IOP.

As Patentes U.S. Nos. 6.586.425, 6.110.912, e 5.798.380 revelam um método para o tratamento de glaucoma utilizando compostos que influenciam a integridade do filamento do olho para melhorar a saída de fluxo do humor aquoso. Essas patentes também revelam especificamente inibidores quinase bem como latrunculin-A, latrunculin-B, swinholide-A, e jasplakinolide, que provocam uma perturbação da actina citoesquelética e complexos de aperto juncional na rede trabecular ou a modulação de suas interações com a membrana subjacente. A perturbação citoesquelética e as adesões associadas reduzem a resistência do fluxo do humor aquoso através da rede trabecular e reduz desse modo a pressão intraocular.

A cicatrização de ferimentos é uma outra abordagem em que essas classes de moléculas pode ajudar na modulação da IOP. A trabeculotomia é a forma mais comum de cirurgia de filtração de glaucoma e permanece a terapia de primeira linha quanto a redução cirúrgica da pressão intraocular farmacologicamente não controlada no glaucoma primário de ângulo aberto. Esse procedimento estabelece uma fístula límbica através da qual o humor aquoso drena para dentro do espaço subconjuntivo estabelecendo uma vesícula filtrante para rebaixar a pressão intraocular. O sucesso do procedimento é altamente dependente da modulação/inibição farmacológica da cicatrização do ferimento.

Um principal avanço no gerenciamento cirúrgico do glaucoma tem sido o uso de an-

timetabolitos para prevenir a formação de cicatriz após a cirurgia de filtração do glaucoma. A formação de cicatriz pós-operatória da vesícula filtrante é o fator mais crucial na determinação da resposta de curto e longo prazo das modernas cirurgias de filtração de glaucoma. Os antimetabolitos mitomycin C (MMC) e 5- fluorouracil (5-FU) são amplamente usados para

5 suprimir a formação de cicatriz e desse modo a falha da vesícula filtrante. Em um amplo estudo retrospectivo, a trabeculotomia realizada de modo convencional tem mostrado uma taxa de falha de até 30% dentro de 3 meses após a cirurgia. Para reduzir a incidência dessa complicação prejudicial, diversos métodos têm sido investigados a fim de evitar a formação de cicatriz da vesícula filtrante, lidando principalmente com a aplicação intra-operativa ou

10 pós-operativa de fármacos antimetabólicos. Independentemente de seus positivos efeitos de longo prazo na filtração prolongada, a aplicação de fármacos citotóxicos a um olho aberto cirurgicamente aumenta a incidência de graves complicações tal como aumentos concomitantes de complicações ameaçadoras para a visão. MMC apresenta uma alta incidência de graves complicações pós-operatórias, como o faz 5-FU; embora seus efeitos colaterais influenciem principalmente o epitélio corneal seu uso clínico está limitado por intensa dor e desconforto ao paciente. Não foi estabelecido um método suficiente para conseguir satisfazer resultados cirúrgicos pós-operatórios de longo prazo ou sem efeitos colaterais ao paciente.

Existe uma necessidade quanto a compostos citoesqueléticos ativos eficazes de

20 baixo custo para tratar glaucoma, para modular a cicatrização do ferimento após a trabeculotomia, e para tratar outras doenças ou distúrbios que sejam influenciados pela integridade da actina citoesquelética. Existe uma necessidade quanto a novos compostos citoesqueléticos ativos que possam ser obtidos utilizando procedimentos práticos de síntese.

Sumário da Invenção

25 A presente invenção está direcionada a compostos de Fórmula I e Fórmula II, que são inibidores da rho quinase. A presente invenção também está direcionada a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção está também direcionada a um método de prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a relaxação e/ou alterações celulares nas adesões

30 ao substrato celular. A invenção proporciona um método de reduzir a pressão intraocular, incluindo tratamento de glaucoma tal como glaucoma primário de ângulo aberto; um método de tratar a constrição do campo visual; um método de inibir a formação de cicatriz do ferimento após trabeculotomia; um método de tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraoculares; um método

35 de inibir a angiogênese; um método de modular o transporte de fluido na superfície ocular; um método de controlar o vasoespasmo; um método aumentar a perfusão tecidual; um método de neuroproteção; e um método de vasoproteção relativamente a agentes aterogê-

nicos.

Os métodos compreendem as etapas de identificar um indivíduo com necessidade de tratamento, e administrar ao indivíduo um composto de fórmula I ou Fórmula II, numa quantidade eficaz para alterar a actina citoesqueletal, tal como mediante inibir interações actomiosinas.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1 mostra as concentrações de humor aquoso observadas dos compostos de teste a 0,5, 2, e 4 horas após instilação dos compostos nos olhos do animal. A Figura 2 (2-1 a 2-4) mostra a pressão intraocular de animais após tratamento com os compostos de teste ou veículo.

Descrição Detalhada da Invenção

Inibidores ROCK impactam diversas funções fisiológicas associadas com o rearranjo citoesqueletal que leva a alterações na morfologia celular, contratilidade celular, motilidade celular e citocinese. Eles desempenham um papel importante na modulação da adesão focal e estresse na formação fibrosa nas células da rede trabecular que expressam uma densa rede citoesqueletal dinâmica. Desse modo, a alteração da contratilidade dessas células leva a expansão da drenagem superficial da rede trabecular e do canal de Schlemm. Adicionalmente, a perda das adesões célula-substrato podem influenciar o fluxo do fluido paracelular através do canal de Schlemm ou alterar a rota de fluxo do fluido através do tecido canalicular adjacente da rede trabecular. Ambos são provavelmente a base para o efeito de rebaixamento da pressão intraocular dos inibidores de ROCK.

Os inventores da presente invenção descobriram compostos que são agentes citoesqueletais ativos, os quais modificam a contratilidade celular, interações célula-célula e célula-substrato, por exemplo mediante inibir interações actomiosina. Esse compostos contém características estruturais que os tornam adequados para uso como agentes terapêuticos, especialmente para uso em formulações tópicas, por exemplo, para uso no tratamento de distúrbios oftálmicos. As estruturas descritas aqui proporcionam novos compostos com utilidade terapêutica.

Definições

Quando presente, a menos que de outro modo especificado, os termos apresentados a seguir são definidos de modo geral como, mas não limitado a, aos seguintes:

Substituintes halo são tomados a partir de flúor, cloro, bromo e iodo.

"Alquil" se refere a grupos de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada, mais preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, e muito preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

"Alquenil" se refere a grupos de 2 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma dupla ligação mas opcionalmente contendo

mais que uma dupla ligação.

"Alquilil" se refere a grupos de 2 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma tripla ligação mas opcionalmente contendo mais que uma tripla ligação, e adicionalmente opcionalmente contendo uma ou mais frações ligadas por ligação dupla.

"Alcóxi" se refere ao grupo alquil-O- em que o grupo alquil é como definido acima incluindo grupos alquil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Alquenoxi" se refere ao grupo alquenil-O- em que o grupo alquenil é como definido acima incluindo grupos alquenil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Alquinoxil" se refere ao grupo alquilil-O- em que o grupo alquilil é como definido acima incluindo grupos alquilil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Aril" se refere a um grupo carboxílico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono inclusive possuindo um anel único (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil o antril). Arilas preferidas incluem fenil, naftil e semelhantes.

"Arilalquil" se refere a grupos aril-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril. Tais grupos arilalquil são exemplificados por benzil, fenetil e semelhantes.

"Arilalquenil" se refere a grupos aril-alquenil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono na fração alquenil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril moi-

ti. "Arilalquilil" se refere a grupos aril-alquilil, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquilil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril.

"Cicloalquil" se refere a grupos alquil cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono inclusive possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados que podem estar opcionalmente substituídos com de 1 a 3 grupos alquil. Tais grupos cicloalquil incluem, a título de exemplo, estruturas de anel único tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil, 1-metilciclopropil, 2-metilciclopentil, 2-metilciclooctil, e semelhantes, ou estruturas de anéis múltiplos tal como adamantil, e semelhantes.

"Cicloalquenil" se refere a grupos alquenil cíclicos de 4 a 12 átomos de carbono inclusive possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados e pelo menos um ponto de insaturação interna, que podem estar opcionalmente substituídos com de 1 a 3 grupos alquil. Exemplos de adequados grupos cicloalquenil incluem, por exemplo, ciclobut-2-enil, ciclopent-3-enil, ciclooct-3-enil e semelhantes.

"Cicloalquilalquil" se refere a grupos cicloalquil-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquil são exemplificados por ciclopropilmetil,

ciclohexiletil e semelhantes.

"Cicloalquilalquenil" se refere a grupos alquenil cíclicos, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquenil são exemplificados por cicloexiletenil e semelhantes.

"Cicloalquilalquinil" se refere a grupos cicloalquil-alquinil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquinil são exemplificados por ciclopropilalquinil e semelhantes.

"Heteroaril" se refere a um grupo heterocíclico aromático monovalente de 1 a 10 átomos de carbono inclusive e 1 a 4 heteroátomos inclusive selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre dentro do anel. Tais grupos heteroaril podem ter um anel único (por exemplo, piridil ou furil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolizil ou benzotienil).

"Heteroarilalquil" se refere a grupos heteroarilalquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril. Tais grupos heteroarilalquil são exemplificados por piridilmetil e semelhantes.

"Heteroarilalquenil" se refere a grupos heteroaril-alquenil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril.

"Heteroarilalquinil" se refere a grupos heteroaril-alquinil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril.

"Heterociclo" se refere a um grupo saturado ou insaturado possuindo um único anel ou múltiplos anéis condensados, de 1 a 8 átomos de carbono inclusive e de 1 a 4 heteroátomos inclusive selecionados de nitrogênio, enxofre ou oxigênio dentro do anel. Tais grupos heterocíclicos podem ter um anel único (por exemplo, piperidinil ou tetraidrofuril) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolinil, dihidrobenzofuran ou quinuclidinil). Heterociclos preferidos incluem piperidinil, pirrolidinil e tetraidrofuril.

"Heterociclo-alquil" se refere a grupos heterociclo-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquila e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heterociclo moiety. Tais grupos heterociclo-alquil são exemplificados por morfolino-etil, pirrolidinilmetil, e semelhantes.

"Heterociclo-alquenil" se refere a heterociclo -alquenil- groups possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heterociclo.

"Heterociclo-alquinil" se refere a grupos heterociclo-alquinil, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos inclusive

na fração heterociclo. Exemplos de heterociclos e heteroarilas incluem, mas não estão limitados a, furan, tiofeno, tiazol, oxazol, pirrole, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, indole, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, phtalazina, naphtilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, indoline e semelhantes.

A menos que de outro modo especificado, as posições ocupadas por hidrogênio nos grupos mencionados podem estar adicionalmente substituídas com substituintes exemplificados por, mas não limitado a, hidroxil, oxo, nitro, metoxil, etoxil, alcóxil, alcóxil substituído, trifluorometoxil, haloalcóxil, fluoro, cloro, bromo, iodo, halo, metil, etil, propil, butil, alquil, alquênil, alquinil, alquil substituído, trifluorometil, haloalquil, hidroxialquil, alcóxialquil, tio, alquiltio, acil, carboxil, alcóxicarbonil, carboxamido, carboxamido substituído, alquilsulfonil, alquilsulfinil, alquilsulfonilamino, sulfonamido, sulfonamido substituído, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, aminoalquil, acilamino, amidino, amidoximo, hidroxamilo, fenil, aril, aril substituído, ariloxil, arilalquil, arilalquênil, arilalquinil, piridil, imidazolil, heteroaril, substituído heteroaril, heteroariloxil, heteroarilalquil, heteroarilalquênil, heteroarilalquinil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexila, cicloalquil, cicloalquênil, cicloalquilalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloil, pirrolidinil, piperidinil, morfolino, heterociclo, (heterociclo)oxil, e (heterociclo)alquil; e heteroátomos preferidos são oxigênio, nitrogênio, e enxofre. É entendido que onde existam valências abertas nesses substituintes elas podem estar opcionalmente substituídas com grupos alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e/ou heterociclo, que onde existam essas valências abertas no carbono elas podem estar opcionalmente substituídas por halogênio e por substituintes ligados por oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, e onde tais valências abertas existam, esses grupos podem estar unidos para formar um anel, ou por formação direta de uma ligação ou pela formação de ligações a um novo heteroátomo, preferivelmente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre. É adicionalmente entendido que as substituições acima podem ser feitas contanto que a substituição do hidrogênio com o substituinte não introduza instabilidade inaceitável às moléculas da presente invenção, e seja de outro modo quimicamente razoável.

O termo "substituinte contendo heteroátomo" se refere um substituintes contendo pelo menos um heteroátomo não halogênio. Exemplos de tais substituintes incluem, mas não estão limitados a, hidroxil, oxo, nitro, metoxil, etoxil, alcóxil, substituído alcóxil, trifluorometoxil, haloalcóxil, hidroxialquil, alcóxialquil, tio, alquiltio, acil, carboxil, alcóxicarbonil, carboxamido, carboxamido substituído, alquilsulfonil, alquilsulfinil, alquilsulfonilamino, sulfonamido, sulfonamido substituído, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, aminoalquil, acilamino, amidino, amidoximo, hidroxamilo, ariloxil, piridil, imidazolil, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxil, heteroarilalquil, heteroarilalquênil, heteroarilalquinil, cicloal-

quiloxi, pirrolidinil, piperidinil, morfolino, heterociclo, (heterociclo)oxi, e (heterociclo)alquil; e heteroátomos preferidos são oxigênio, nitrogênio, e enxofre. É para ser entendido que onde existam valências abertas nesses substituintes elas podem estar adicionalmente substituídas com grupos alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e/ou heterociclo, que onde essas valências abertas existam no carbono elas podem estar adicionalmente substituídas por halogênio e por substituintes ligados por oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e onde existam múltiplas tais valências abertas, esses grupos podem estar unidos para formar um anel, ou pela formação direta de uma ligação ou pela formação de ligações a um novo heteroátomo, preferivelmente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre. É adicionalmente entendido que as substituições acima podem ser feitas contanto que a substituição do hidrogênio com o substituinte não introduza instabilidade inaceitável às moléculas da presente invenção, e seja de outro modo quimicamente razoável.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" são sais que mantêm a atividade biológica do composto gerador e não conferem efeitos toxicológicos indesejados. Formas de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem diversos polimorfos bem como a forma amorfa dos diferentes sais derivados de adição ácida ou básica. Os sais de adição ácida podem ser formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos ilustrativos mas não restritivos de tais ácidos incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, propiônico, benzóico, naftóico, oxálico, succínico, maleico, fumárico, málico, adípico, láctico, tartárico, salicílico, metano-sulfônico, 2-hidroxietano-sulfônico, tolueno-sulfônico, benzeno-sulfônico, canfor-sulfônico, e etano-sulfônico. Os sais de adição básica farmacêuticamente aceitáveis que podem ser formados com contra-ions metálicos ou orgânicos incluem, mas não estão limitados a, sais de metais alcalinos, tal como de sódio ou potássio; sais de metais alcalino-terrosos tais como de magnésio ou cálcio; e sais de amônio ou de tetralquilamônio, isto é, NX_4^+ (em que X é C_{1-4}).

"Tautômeros" são compostos que podem existir numa ou mais formas, chamadas formas tautoméricas, as quais podem inter-converter através de uma migração de um ou mais átomos de hidrogênio átomos no composto acompanhado por um rearranjo na posição das duplas ligações adjacentes. Essas formas tautoméricas estão em equilíbrio entre si, e a posição desse equilíbrio irá variar dependendo da natureza exata do estado físico do composto. É entendido que onde sejam possíveis formas tautoméricas, a presente invenção está relacionada a todas as formas tautoméricas possíveis.

"Solvatos" são complexos de adição em que um composto de fórmula I ou Fórmula II é combinado com um co-solvente farmacêuticamente aceitável em alguma proporção fixada. Os co-solventes incluem, mas não estão limitados a, água, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, ter-butanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, acetato de etila, benzeno, tolueno, xileno(s), etileno glicol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N-

metilformamida, N,N-dimetilformamida, N-metilacetamida, piridina, dioxano, e éter dietílico . Hidratos são solvatos nos quais o co-solvente é a água. É para ser entendido que as definições dos compostos na Fórmula I e Fórmula II abrangem todos os possíveis hidratos e solvatos, em qualquer proporção, que possua a atividade estabelecida.

5 Compostos inibidores da rho quinase

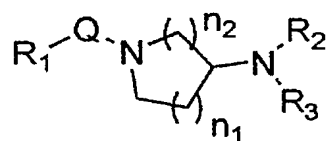
Os compostos inibidores de rho quinase úteis para essa invenção incluem os compostos de Fórmula geral I e Fórmula geral II, e/ou seus tautômeros, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis, e/ou seus solvatos, e/ou seus hidratos.

10 Um composto de acordo com Fórmula I ou Fórmula II pode existir em diversas formas diastereoméricas. As estruturas gerais de Fórmula I e Fórmula II incluem todas as formas diastereoméricas de tais materiais, quando não especificado de outra forma. A Fórmula I e Fórmula II também incluem misturas de compostos dessas fórmulas, incluindo misturas de enantiômeros, diastereômeros e/ou outros isômeros em qualquer proporção.

A. Fórmula I

15 Compostos de fórmula I são como a seguir:

Fórmula I



em que: R₁ é aril ou heteroaril, opcionalmente substituídos;

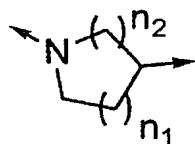
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

20 n₂ é 1 ou 2;

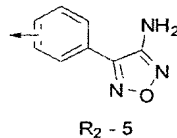
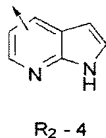
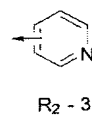
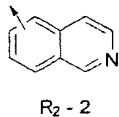
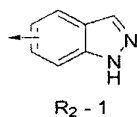
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é selecionado dos seguintes sistemas heteroaril opcionalmente substituídos:



$R_3 - R_7$ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil opcionalmente substituídos.

Na Fórmula I, o preferido R_1 é aril substituído, o R_1 mais preferido é fenil substituído, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH_2 , o preferido n_1 é 1 ou 2, o
5 preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, e o preferido $R_3 - R_7$ são H.

[1] Uma modalidade da invenção está representada pela fórmula I, em que R_2 é 5-indazolila ou 6-indazolila (R_{2-1}), opcionalmente substituídos.

[1a] Na modalidade 1, R_{2-1} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

10 [1b] Na modalidade 1, R_{2-1} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[1c] Na modalidade 1, R_{2-1} está não substituído.

[2] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 5-isoquinolinil ou 6-isoquinolinil (R_{2-2}), opcionalmente substituídos.

15 [2a] Na modalidade 2, R_{2-2} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[2b] Na modalidade 2, R_{2-2} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[2c] Na modalidade 2, R_{2-2} está não substituído.

20 [3] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 4-piridil ou 3-piridil (R_{2-3}), opcionalmente substituídos.

[3a] Na modalidade 3, R_{2-3} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

25 [3b] Na modalidade 3, R_{2-3} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[3c] Na modalidade 3, R_{2-3} está não substituído.

[4] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 7-azaindol-4-il ou 7-azaindol-5-il (R_{2-4}), opcionalmente substituídos.

30 [4a] Na modalidade 4, R_{2-4} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[4b] Na modalidade 4, R_{2-4} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[4c] Na modalidade 4, R_{2-4} está não substituído.

35 [5] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 4-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil ou 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil (R_{2-5}), opcionalmente substituídos.

[5a] Na modalidade 5, R_{2-5} está não substituído.

[6] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é um dos grupos R_{2-1} - R_{2-5} , substituído por um ou mais alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[6a] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[6b] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[7] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é um dos grupos R_{2-1} - R_{2-5} , e está não substituído.

[8] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_3 é H.

[9] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que Q é $(CR_4R_5)_{n_3}$, e n_3 é 1 ou 2.

[10] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que Q é $(CH_2)_{n_3}$, e n_3 é 1.

[11] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, opcionalmente adicionalmente substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 11 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[12] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e estiver conectado a R_1 ou um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um nitrogênio ou átomo de enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um adicional átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte estiver conectado a R_1 por uma ligação sulfona " $-SO_2$ ", então R_2 não ser R_{2-2} com substituição nitrogênio ou oxigênio.

[12a] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[12b] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por meio de uma ligação sulfeto, " $-S-$ ".

Compostos que exemplificam a modalidade 12 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[13] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituinte alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, que estão adicionalmente substituídos com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, com a condição de que se o substituinte R_1 é acíclico e seu substituinte contendo heteroátomo cair no carbono pelo qual ele está anexado a R_1 , então o substituinte contendo heteroátomo contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

Compostos que exemplificam a modalidade 13 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

[14] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, opcionalmente adicionalmente substituídos e R_2 é 5-indazolila (R_2 -1) ou 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos.

[14a] Na modalidade 14, R_2 é 5-indazolila (R_2 -1), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14b] Na modalidade 14, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14c] Na modalidade 14, R_2 está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 14 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[15] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, e

R_2 é 5-indazolila (R_{2-1}) ou 5-isoquinolinil (R_{2-2}), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte estiver conectado a R_1 por uma ligação sulfona "-SO₂-", então R_2 não é R_{2-2} substituído por nitrogênio ou oxigênio.

[15a] Na modalidade 15, R_2 é 5-indazolila (R_{2-1}), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15b] Na modalidade 15, R_2 é 5-isoquinolinil (R_{2-2}), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15c] Na modalidade 15, R_2 está não substituído.

[15d] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[15e] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 15 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[16] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituinte alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil substituintes, pelo menos um dos quais is adicionalmente substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, e R_2 é 5-indazolila (R_{2-1}) ou 5-isoquinolinil (R_{2-2}), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e seu substituinte contendo heteroátomo cair no carbono pelo qual ele está anexado a R_1 , então o substituinte contendo heteroátomo contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

[16a] Na modalidade 16, R_2 é 5-indazolila (R_{2-1}), opcionalmente substituídos por

um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16b] Na modalidade 16, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

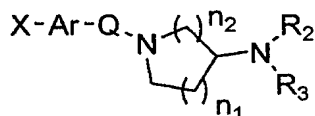
[16c] Na modalidade 16, R_2 está não substituído.

5 Compostos que exemplificam a modalidade 16 incluem os compostos 1,019, 1,027, 1,028, 1,029, 1,035, 1,041, 1,042, 1,043, 1,057, 1,061, 1,099, 1,101, 1,103, 1,104, 1,105, 1,106, 1,107, 1,108, 1,109, 1,112, 1,114, 1,119, e 1,122, mostrados adiante na tabela I.

B. Fórmula II

10 Um preferido composto de fórmula I é onde $R_1 = \text{Ar-X}$, mostrados adiante como fórmula II:

Fórmula II



em que:

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, tal como fenil;

15 X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é escolhido independentemente de H, halogênio, ou os substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, OCF_3 , CONR_8R_9 , $\text{NR}_8\text{C(=O)R}_9$, $\text{NR}_8\text{C(=O)OR}_9$, $\text{OC(=O)NR}_8\text{R}_9$, Ou $\text{NR}_8\text{C(O)NR}_9\text{R}_{10}$;

20 Cada caso de Z é escolhido independentemente de alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou é ausente; R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_{11} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, OCF_3 , $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{C(O)R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{CC(=O)OR}_{12}$, $\text{OC(=O)NR}_{11}\text{R}_{12}$, Ou $\text{NR}_{11}\text{C(O)NR}_{12}\text{R}_{13}$;

30

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $OC(O)NR_{14}R_{15}$, ou $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$;

qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente unidos com uma ligação selecionada do grupo que consiste de ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇- para formar um anel;

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo.

Na fórmula II, o preferido Y é H, halogênio, OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(O)R_9$, $NR_8C(O)OR_9$, $OC(O)NR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, o mais preferido Y é H, halogênio, OR_8 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $CONR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, o preferido Z é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, ou é ausente; o mais preferido Z é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, ou é ausente, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH_2 , o preferido n_1 é 1 ou 2, o preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, o preferido R_3 - R_7 são H, o preferido R_8 é H, alquil, arilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, ou heterociclo, o preferido R_8 substituintes são H, halogênio, OR_{11} , NR_{11} , R_{12} , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, NR_{11} , SO_2R_{12} , $CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, e o preferido R_9 - R_{17} são H ou alquil.

[1] Uma modalidade da invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 5-indazolila ou 6-indazolila (R_2 -1), opcionalmente substituídos.

[1a] Na modalidade 1, R_2 -1 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[1b] Na modalidade 1, R_2 -1 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[1c] Na modalidade 1, R_2 -1 está não substituído.

[2] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 5-isoquinolinil ou 6-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos.

[2a] Na modalidade 2, R_2 -2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[2b] Na modalidade 2, R_2 -2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[2c] Na modalidade 2, R_2 -2 está não substituído.

[3] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 4-piridil ou 3-piridil (R_2 -3), opcionalmente substituídos.

[3a] Na modalidade 3, R_2 -3 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[3b] Na modalidade 3, R_2 -3 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

5 [3c] Na modalidade 3, R_2 -3 está não substituído.

[4] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 7-azaindol-4-il ou 7-azaindol-5-il (R_2 -4), opcionalmente substituídos.

[4a] Na modalidade 4, R_2 -4 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

10 [4b] Na modalidade 4, R_2 -4 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[4c] Na modalidade 4, R_2 -4 está não substituído.

[5] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 4-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil ou 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil (R_2 -5),
15 opcionalmente substituídos.

[5a] Na modalidade 5, R_2 -5 está não substituído.

[6] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é um dos grupos R_2 -1 - R_2 -5, substituído por um ou mais alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

20 [6a] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[6b] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

25 [7] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é um dos grupos R_2 -1 - R_2 -5, e está não substituído.

[8] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_3 é H.

[9] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Q é $(CR_4R_5)_{n_3}$, e n_3 é 1 ou 2.

30 [10] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Q é $(CH_2)_{n_3}$, e n_3 é 1.

[11] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, 35 cicloalquenil, cicloalquilalquil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil.

Compostos que exemplificam a modalidade 11 incluem os compostos 1,009, 1,010,

1,011, 1,012, 1,020, 1,021, 1,030, 1,034, 1,037, 1,044, 1,047, 1,076, 1,077, 1,083, 2,010, 2,011, 2,019, 2,020, 2,022, 2,023, e 2,031, mostrados adiante na tabela I.

[12] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é ausente, Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₉, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, com a condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um adicional átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte Y estiver conectado a Ar por uma ligação sulfona "-SO₂-", então R₂ não é R₂-2 substituído com nitrogênio ou oxigênio.

[12a] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[12b] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 12 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[13] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que

Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₈, NR₈R₉, NO₂, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, OCF₃, CONR₈R₉, NR₈Q(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, com a condição de que se Z for acíclico e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

Compostos que exemplificam a modalidade 13 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105,

1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

[14] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e R₂ é 5-indazolila (R₂-1) ou 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos.

[14a] Na modalidade 14, R₂ é 5-indazolila (R₂-1), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14b] Na modalidade 14, R₂ é 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14c] Na modalidade 14, R₂ está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 14 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[15] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é ausente, Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₈, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈Q=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, e R₂ é 5-indazolila (R₂-1) ou 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte Y está conectado a Ar por uma ligação sulfona "-SO₂-", então R₂ não é R₂-2 substituído por nitrogênio ou oxigênio.

[15a] Na modalidade 15, R₂ é 5-indazolila (R₂-1), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15b] Na modalidade 15, R₂ é 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15c] Na modalidade 15, R₂ está não substituído.

[15d] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[15e] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 15 incluem os compostos 1.001, 1.002,

1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[16] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(=O)R_9$, $NR_8C(=O)OR_9$, $OC(=O)NR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, e R_2 é 5-indazolil

(R_2-1) ou 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituído, com a condição de que se Z for acíclico e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

[16a] Na modalidade 16, R_2 é 5-indazolila (R_2-1), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16b] Na modalidade 16, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16c] Na modalidade 16, R_2 está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 16 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

Nas modalidades 11-16 de fórmula II, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH_2 , o preferido n_1 é 1 ou 2, o preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, e o preferido R_3 é H.

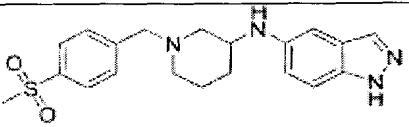
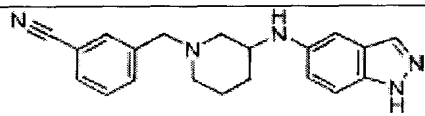
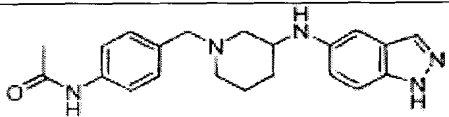
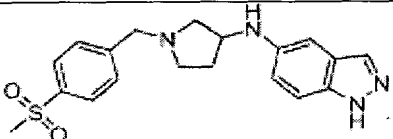
Os presentes compostos são úteis para uso oftálmico, particularmente na redução da pressão intraocular ou tratamento do glaucoma. Para ser terapeuticamente eficaz no uso oftálmico, os compostos precisam ter tanto potência adequada a apropriadas propriedades farmacocinéticas tal como boa permeabilidade através da superfície ocular. No geral, compostos portando funcionalidade polar possuem preferidas propriedades de absorção e são particularmente adequados para uso ótico tópico. Em geral, compostos possuindo pequenos grupos funcionais lipofílicos possuem boa potência inibitória de ROCK.

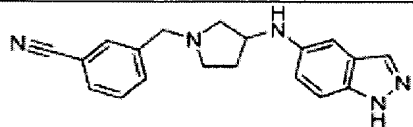
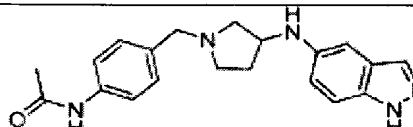
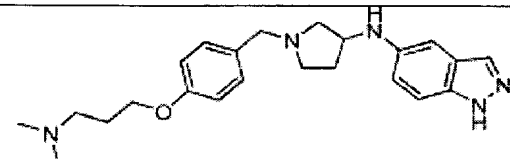
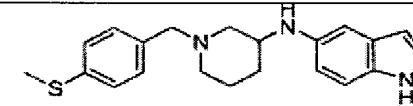
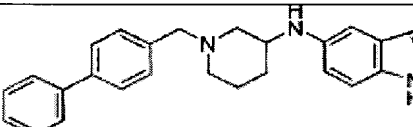
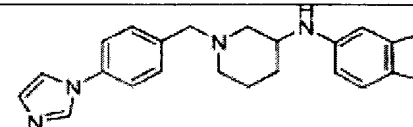
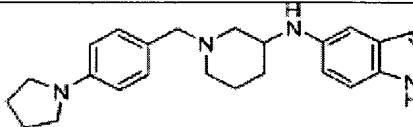
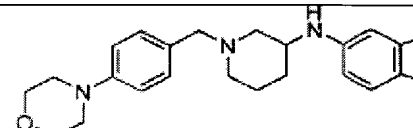
Os inventores descobriram que a substituição R_1 na fórmula I e X na fórmula II são fatores importantes para as propriedades farmacocinéticas e potência inibitória de ROCK.

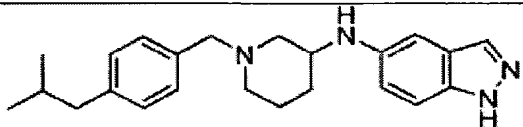
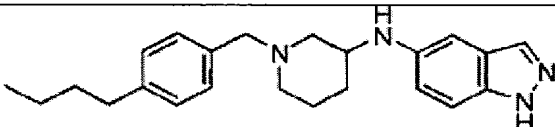
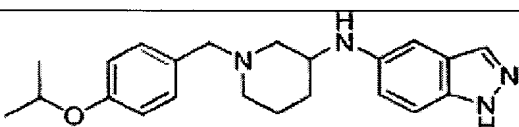
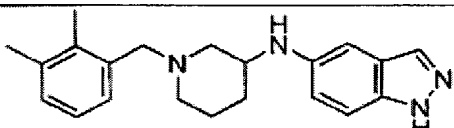
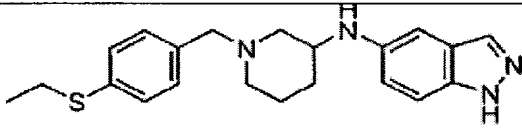
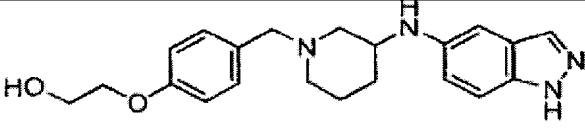
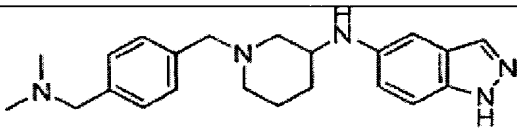
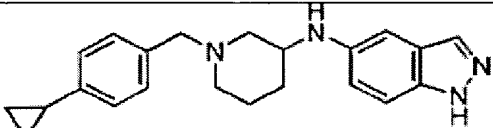
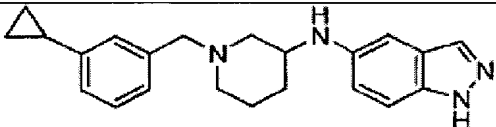
Os inventores otimizaram e selecionaram compostos que possuem aprimorada permeabilidade ocular e potência inibitória de ROCK. Especificamente, compostos portadores de boa funcionalidade polar, especialmente aqueles especificados nas modalidades 11, 12, 13, 14, 15, e 16 nas fórmulas I e II, acima, são particularmente adequados para uso óptico tópico com adequada atividade inibitória de ROCK. Compostos portadores de pequenos grupos funcionais lipofílicos, como especificados nas modalidades 11, 12, 13, 14, 15, e 16 nas fórmulas I e II, acima, apresentam inibição de ROCK com adequada permeabilidade ocular.

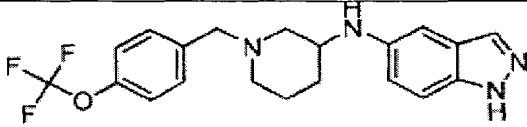
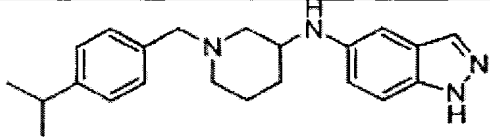
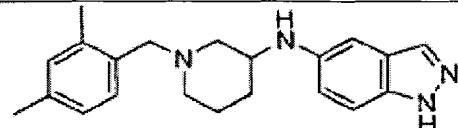
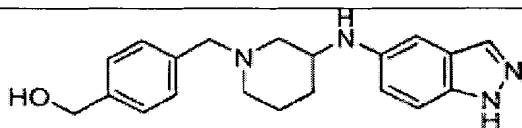
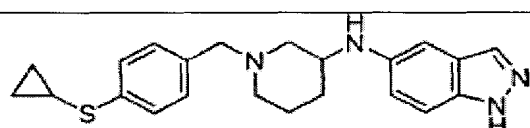
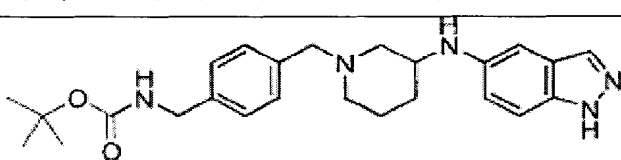
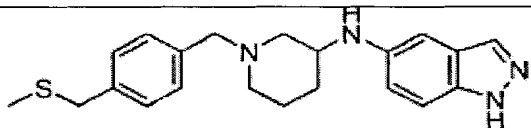
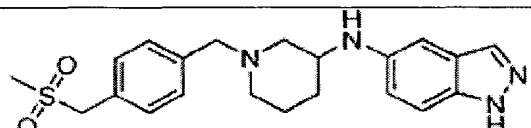
Compostos específicos ilustrativos de Fórmula I e Fórmula II são mostrados na tabela I a seguir. Os compostos de exemplo foram numerados em um modo tal que os números da forma 1.nnn indicam compostos em que R_2 é R_{2-1} , números da forma 2.nnn indicam compostos em que R_2 é R_{2-2} , e assim por diante em um modo similar para os números de compostos restantes e grupos R_2 . Nas estruturas seguintes, hidrogênios são omitidos dos desenhos por questões de simplicidade. Os tautômeros desenhados representam todos os tautômeros possíveis. As estruturas são desenhadas para indicar a estereoquímica preferida; onde os estereoisômeros podem ser gerados nesses compostos, as estruturas são assumidas significarem quaisquer dos possíveis estereoisômeros sozinhos ou uma mistura de estereoisômeros em qualquer relação.

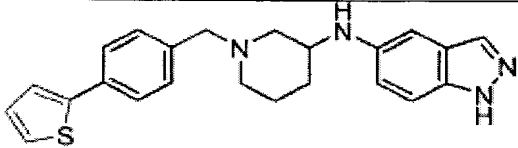
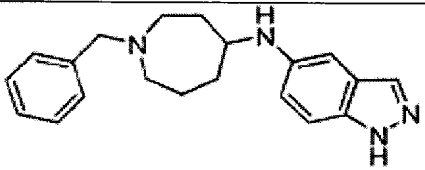
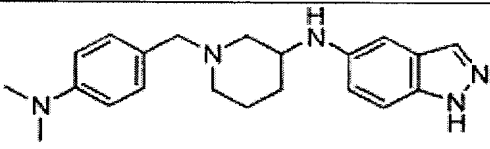
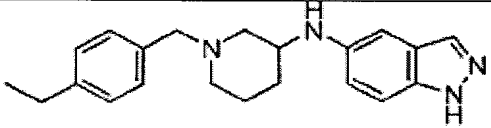
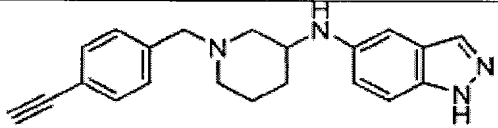
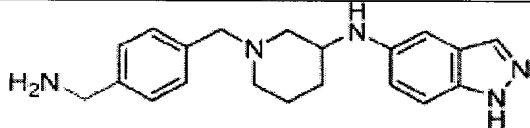
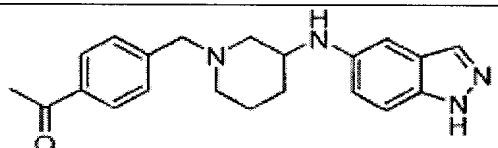
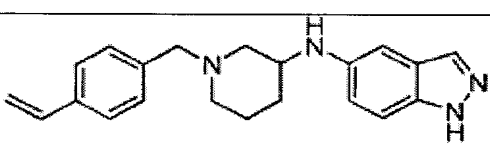
Tabela I. Compostos Exemplo.

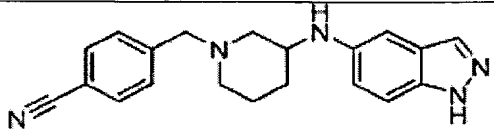
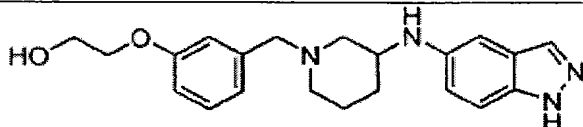
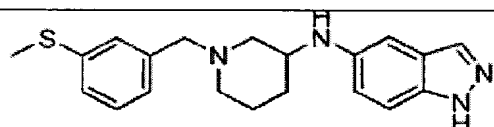
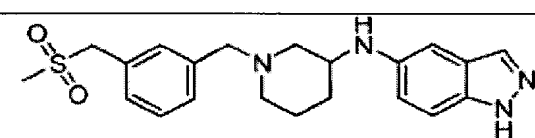
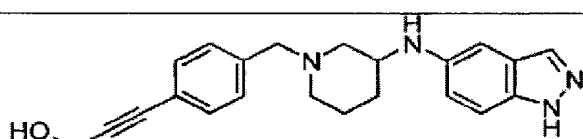
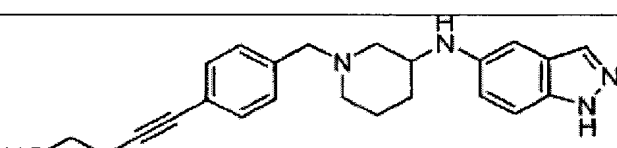
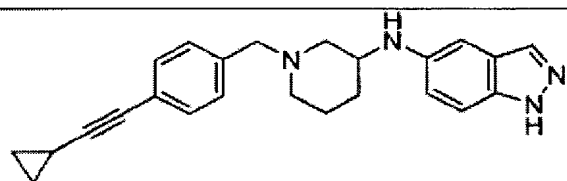
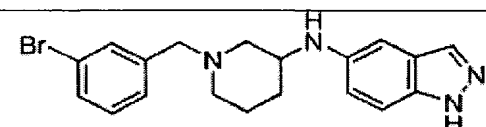
Composto	Estrutura	Modalidades
1.001	 N-(1-(4-metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.002	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.003	 N-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.004	 N-(1-(4-metilsulfonil)benzil)pirrolisin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c

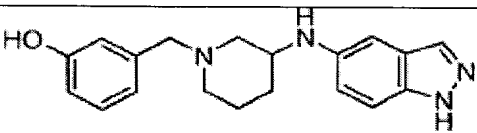
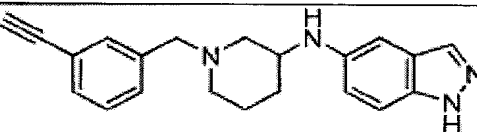
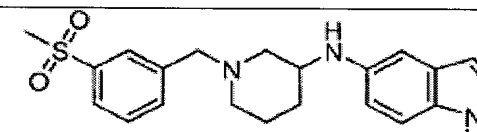
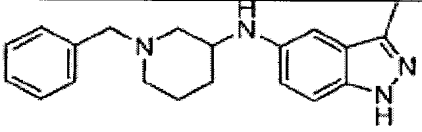
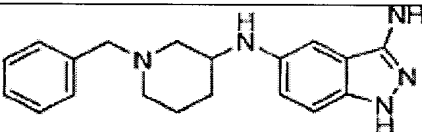
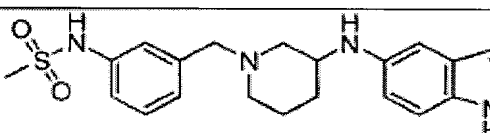
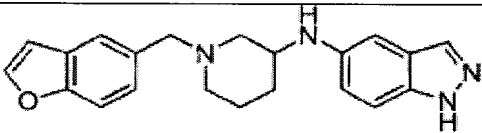
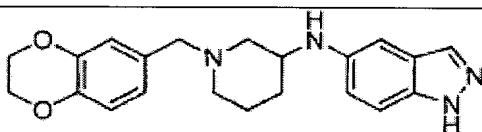
1.005	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.006	 N-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.007	 N-(1-(4-(3-(dimetilamino)propóxi)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.008	 N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.009	 N-(1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.010	 N-(1-(1H-imidazol-1-il)-benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.011	 N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.012	 N-(1-(4-morfolinobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

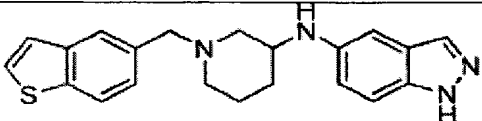
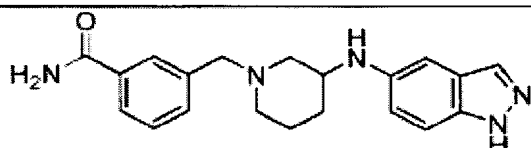
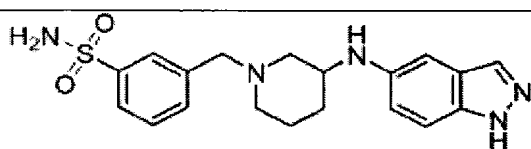
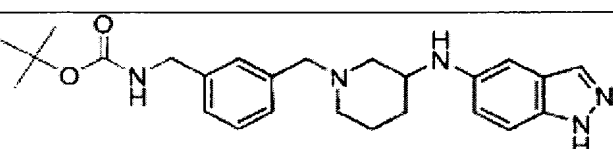
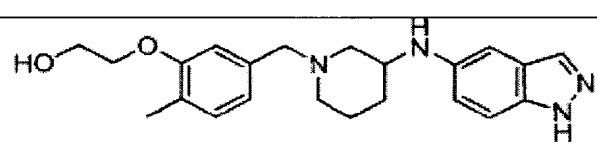
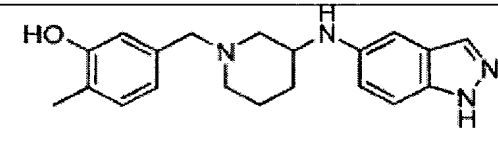
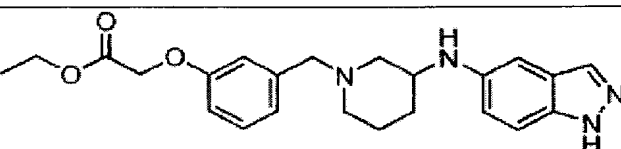
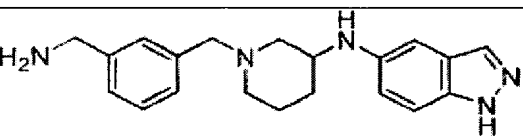
1.013	 N-(1-(4-isobutylbenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.014	 N-(1-(4-butylbenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.015	 N-(1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.016	 N-(1-(2,3-dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.017	 N-(1-(4-(etiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.018	 2-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.019	 N-(1-(4-((dimetilamino)metil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.020	 N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.021	 N-(1-(3-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

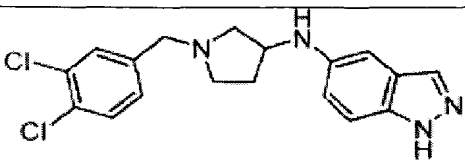
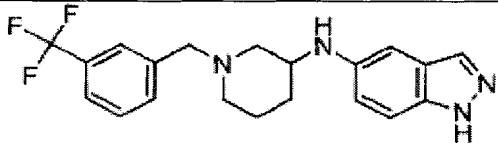
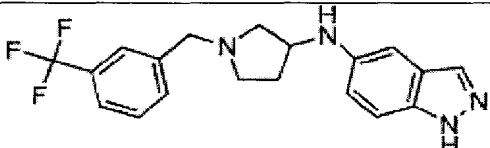
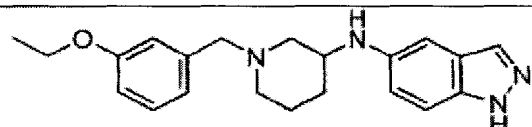
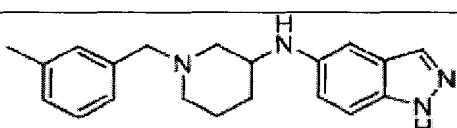
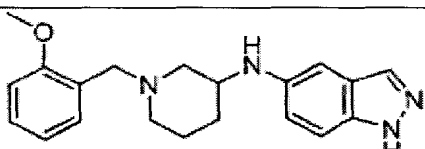
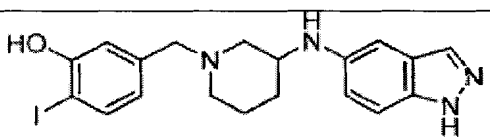
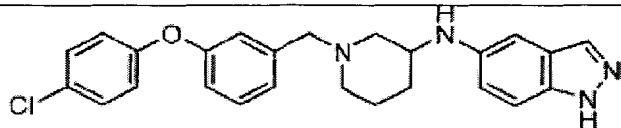
1.022	 N-(1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.023	 N-(1-(4-isopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.024	 N-(1-(2,4-dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.025	 (4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanol	1c, 7, 8, 9, 10
1.026	 N-(1-(4-ciclopropiltio)piperidin-3-il)-1H-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.027	 (4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.028	 N-(1-(4-metiltiometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.029	 N-(1-(4-metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

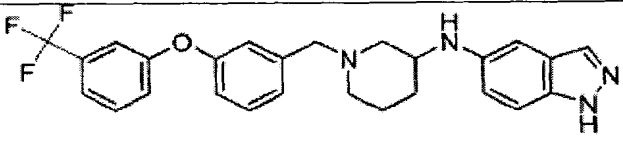
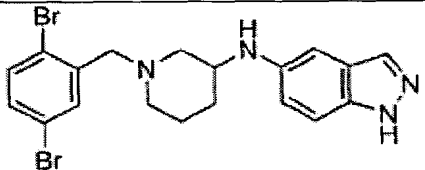
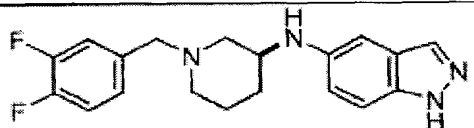
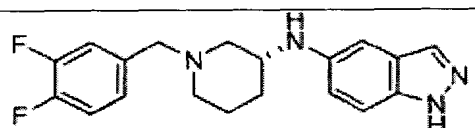
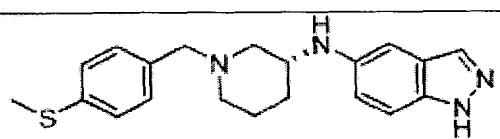
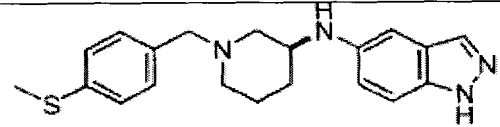
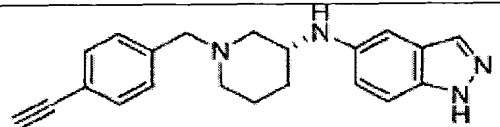
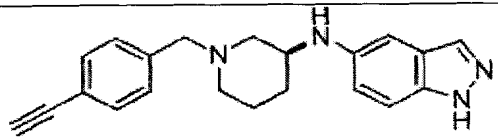
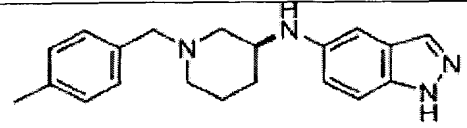
1.030	 N-(1-(4-tiofen-2-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.031	 N-(1-benzilazepan-4-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.032	 N-(1-(4-dimetilamino)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.033	 N-(1-(4-etilbenzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.034	 N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.035	 N-(1-(4-aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.036	 1-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanona	1c, 7, 8, 9, 10
1.037	 N-(1-(4-vinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

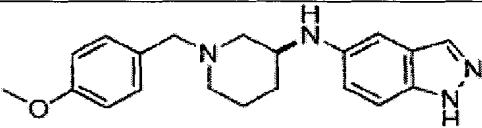
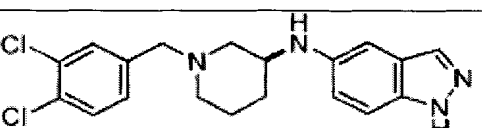
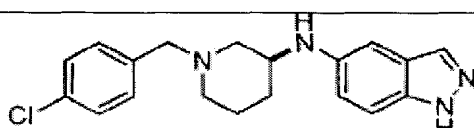
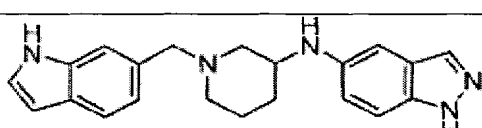
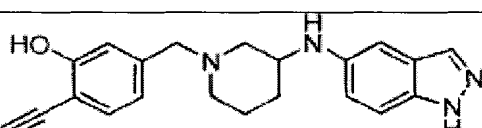
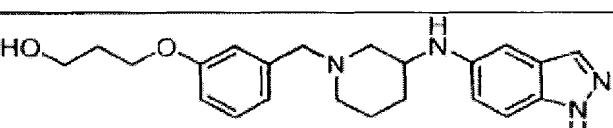
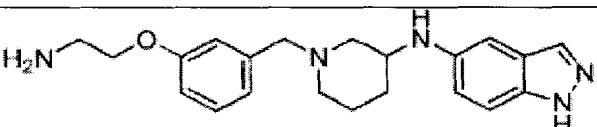
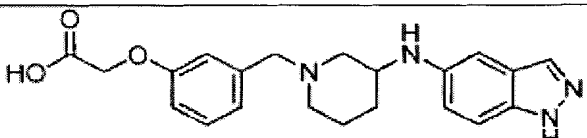
1.038	 4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.039	 2-(3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.040	 N-(1-(3-metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.041	 N-(1-(3-metilsulfonilmetil(benzil(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.042	 3-(4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)methyl)fenil)proporciona-2-in-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.043	 4-(4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)methyl)fenil)but-3-in-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.044	 N-(1-(4-ciclopropiletinil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.045		1c, 7, 8, 9, 10

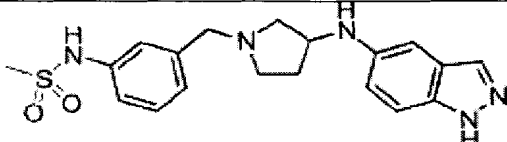
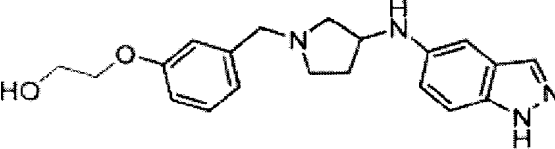
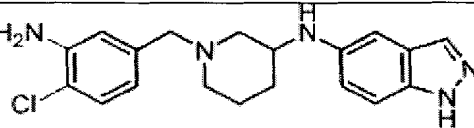
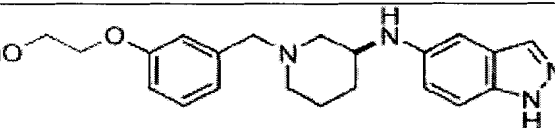
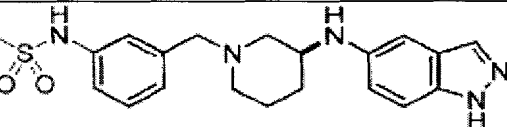
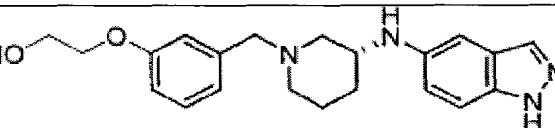
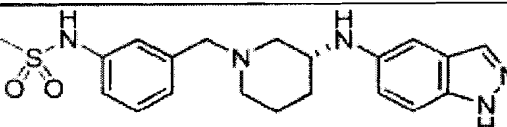
	N-(1-(3-bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.046	 3-((3-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.047	 N-(1-(3-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.048	 N-(1-(3-metilsulfonil(benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.049	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1a, 6a, 8, 9, 10
1.050	 N-5-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-3,5-diamina	1b, 6b, 8, 9, 10
1.051	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino(piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.052	 N-(1-(benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.053	 N-(1-((2,3-diidrobenzo~b)[1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10

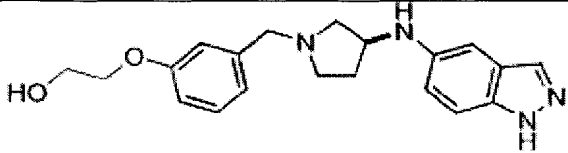
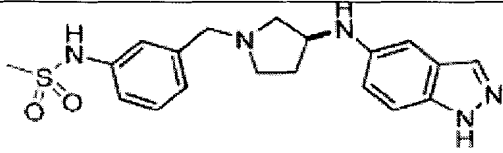
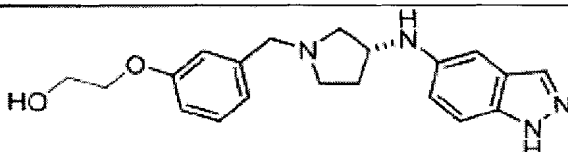
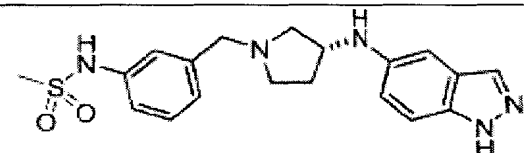
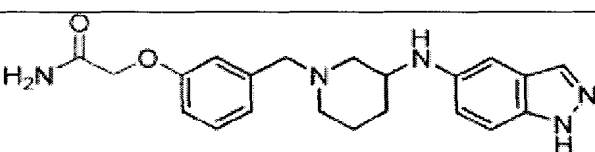
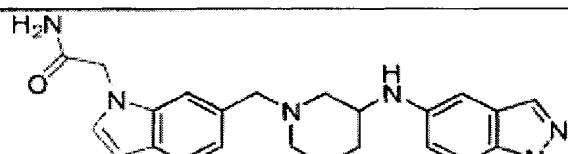
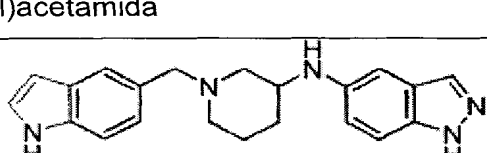
1.054	 N-(1-benzo[b]tiofen-5-ilmetil(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.055	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.056	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzenosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.057	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.058	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenoksi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.059	 5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.060	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acetato de etila	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.061		1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

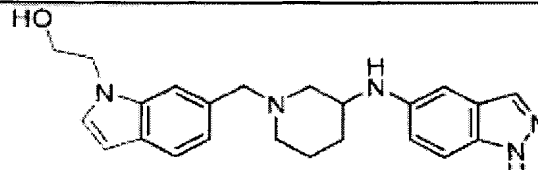
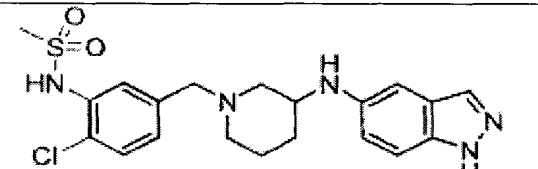
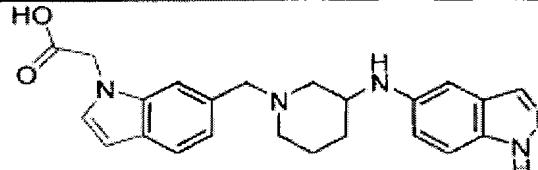
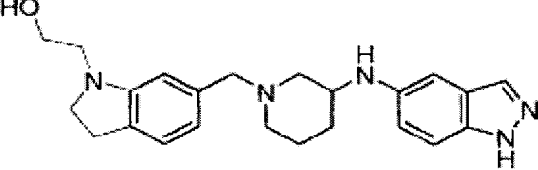
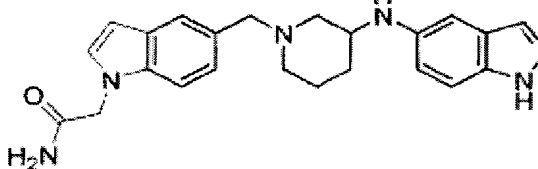
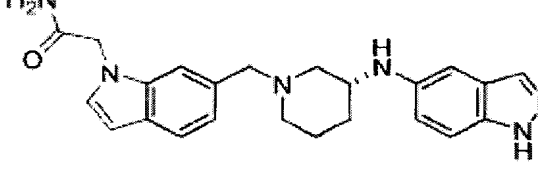
	N-(1-(3-(aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.062	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.063	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.064	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.065	 N-(1-(3-etoxybenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.066	 N-(1-(3-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.067	 N-(1-(2-metoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.068	 N-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-iodofenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.069	 N-(1-(3-(4-clorofenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10

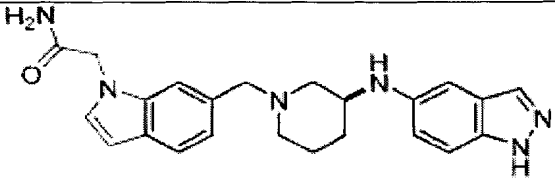
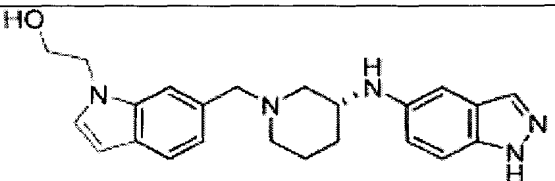
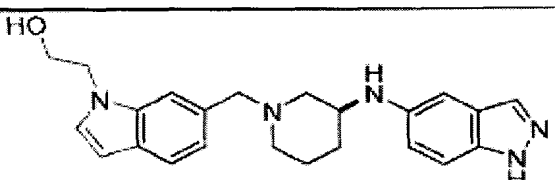
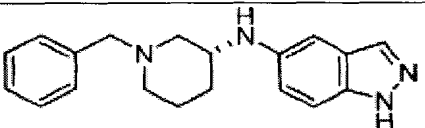
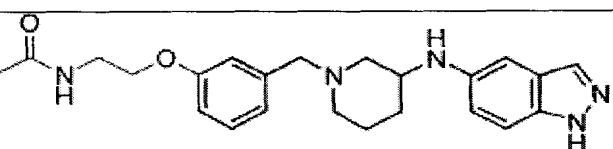
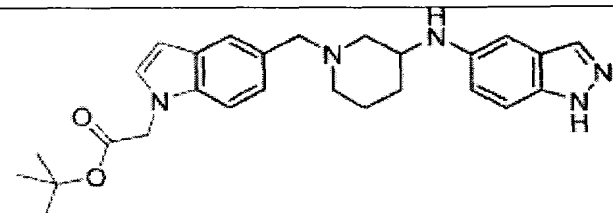
1.070	 N-(1-(3-(3-trifluorometil)fenoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.071	 N-(1-(2,5-dibromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.072	 (S)-N-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.073	 (R)-N-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.074	 (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.075	 (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.076	 (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.077	 (S)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.078		1c, 7, 8, 9, 10

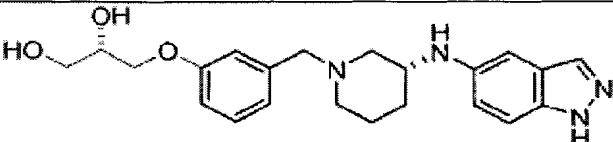
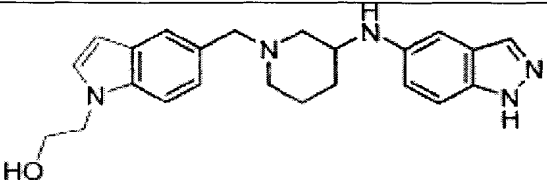
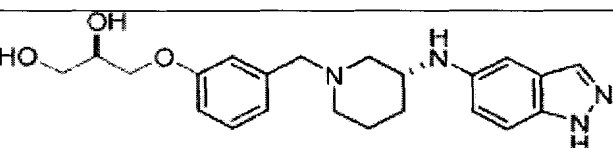
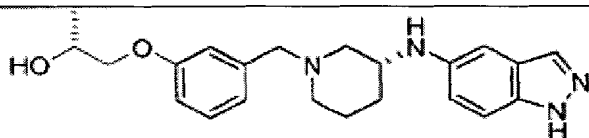
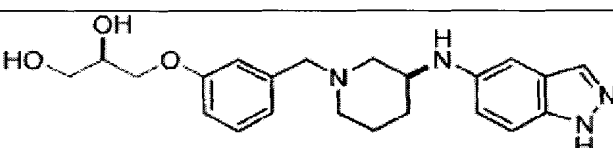
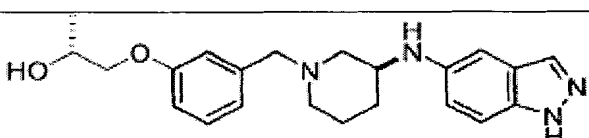
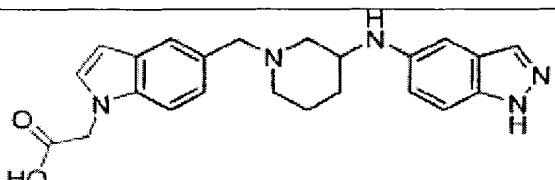
	(S)-N-(1-(4-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.079	 (S)-N-(1-(4-metoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.080	 (S)-N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.081	 (S)-N-(1-(4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.082	 N-(1-((1H-indol-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.083	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-etinilfenol	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.084	 3-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)propan-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.085	 N-(1-(3-(2-aminoetoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.086	 Ácido 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

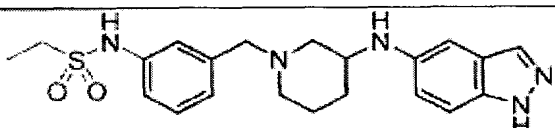
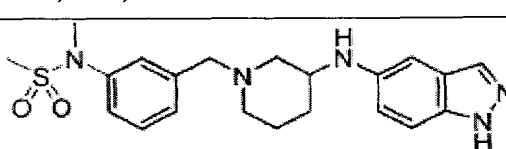
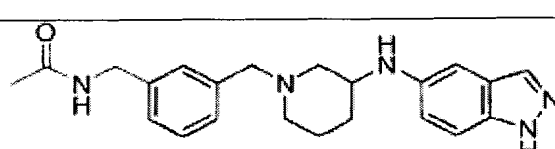
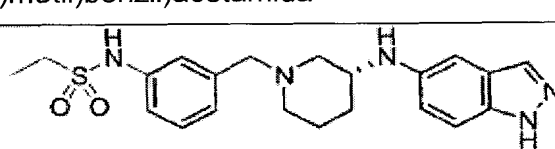
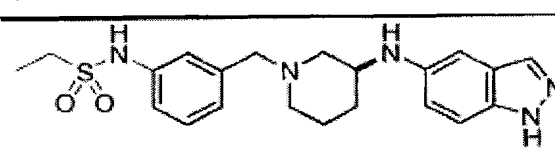
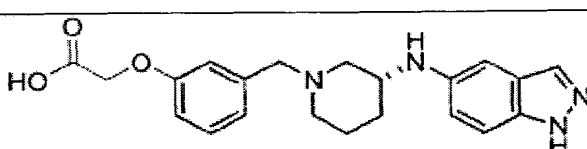
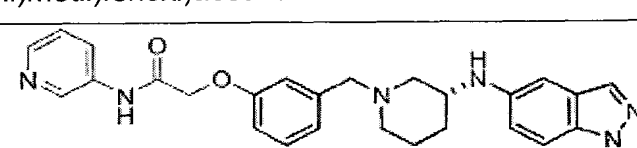
1.087	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.088	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.089	 N-(1-(3-amino-4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.090	 (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.091	 (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.092	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.093	 (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

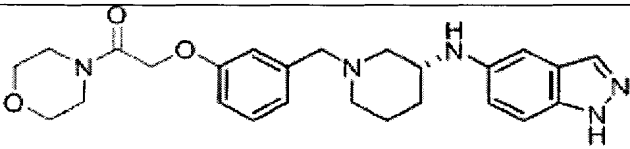
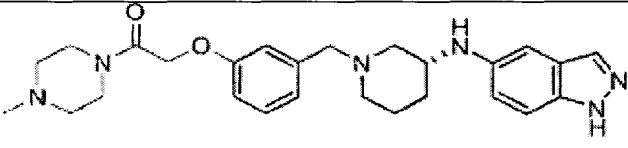
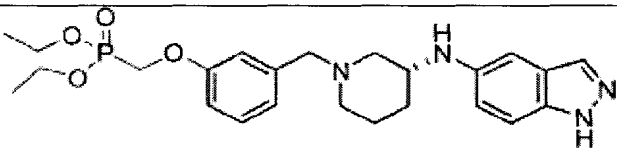
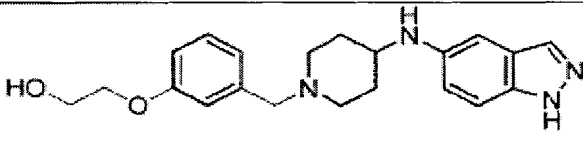
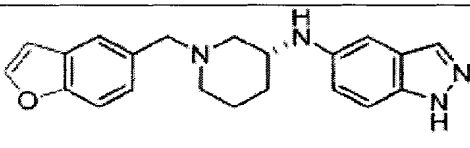
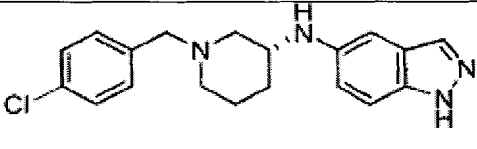
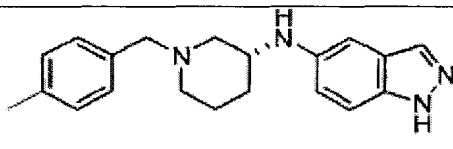
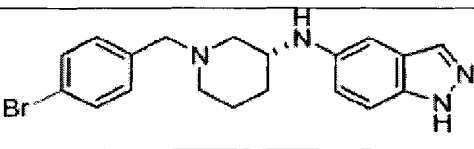
1.094	 (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.095	 (S)-N-3-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.096	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.097	 (R)-N-3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.098	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.099	 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.100		1c, 7, 8, 9, 10

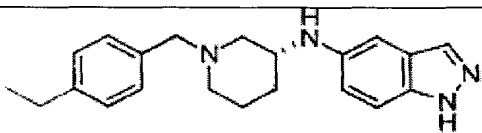
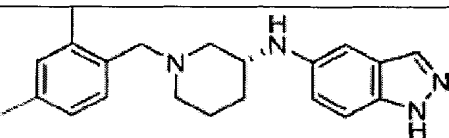
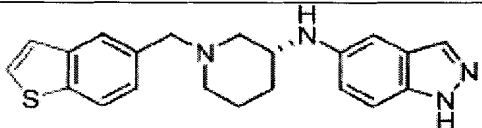
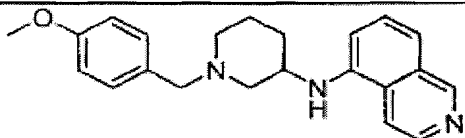
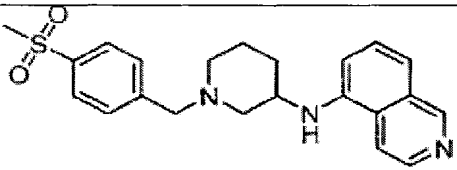
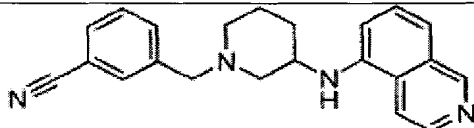
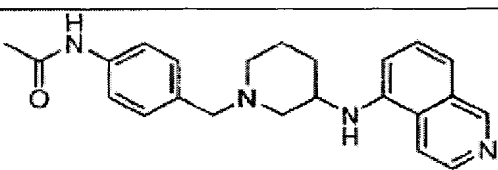
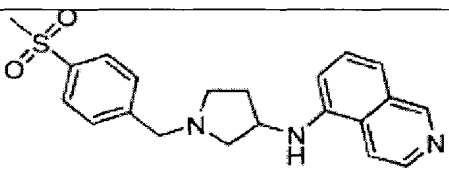
	N-(1-((1H-indol-5-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.101	 2-(6-((3-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.102	 N-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-clorofenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.103	 Ácido 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.104	 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)indolin-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.105	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.106	 (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

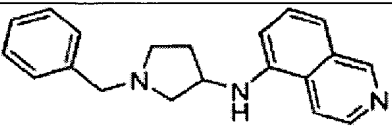
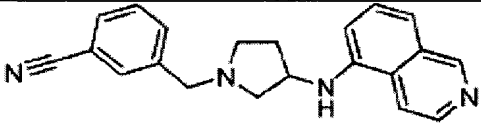
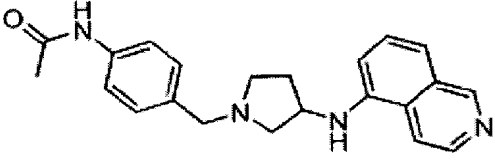
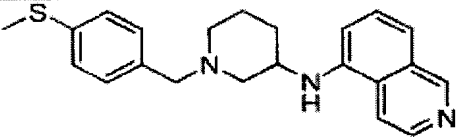
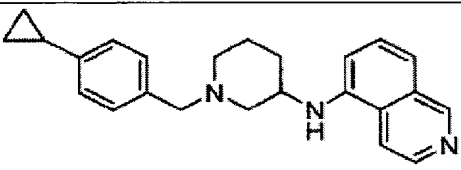
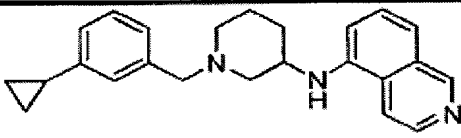
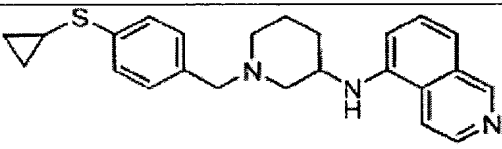
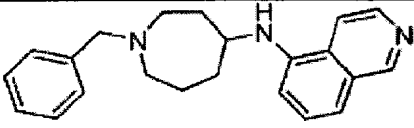
	1-il)acetamida	
1.107	 (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.108	 (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.109	 (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.110	 (R)-N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.111	 N-(2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.112	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetato de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

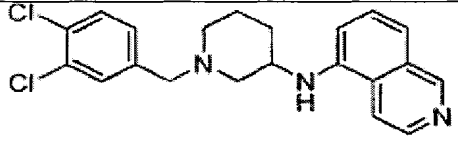
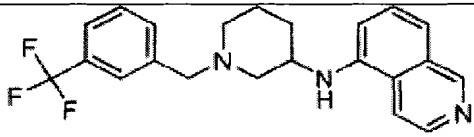
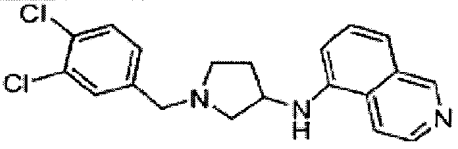
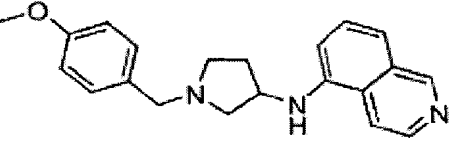
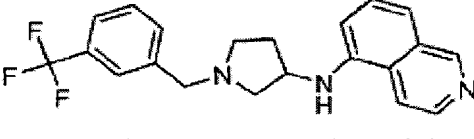
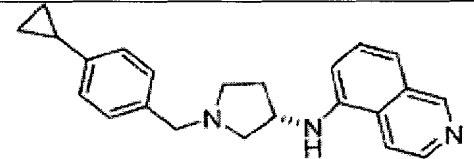
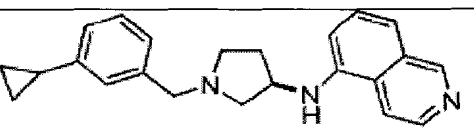
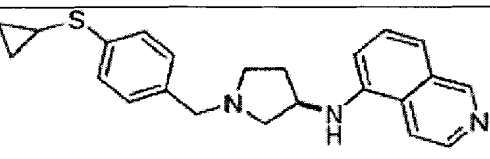
1.113	 (S)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-diol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.114	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.115	 (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-diol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.116	 (R)-1-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-2-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.117	 (R)-3-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-diol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.118	 (R)-1-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-2-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.119		1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

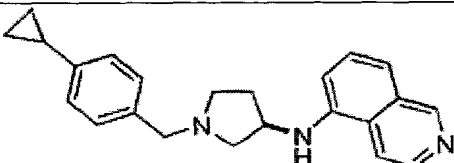
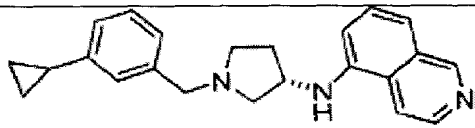
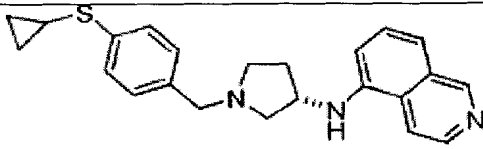
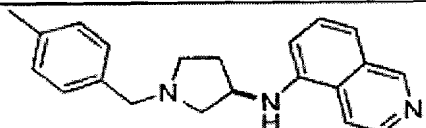
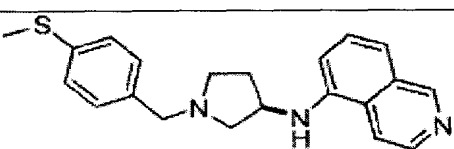
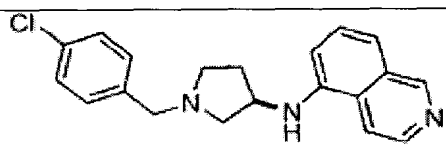
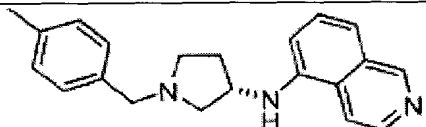
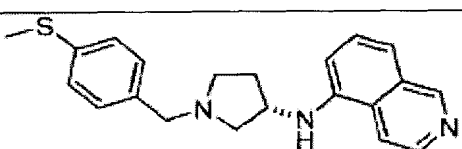
	Ácido 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético	
1.120	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.121	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.122	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.123	 (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.124	 (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.125	 Ácido (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.126		1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

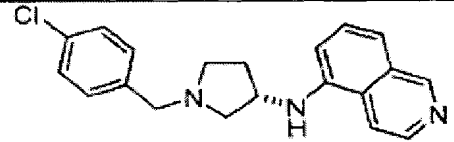
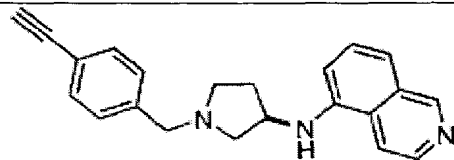
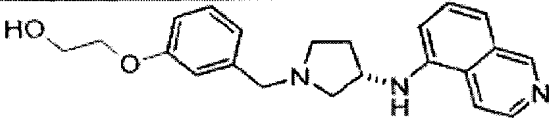
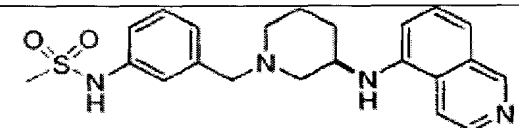
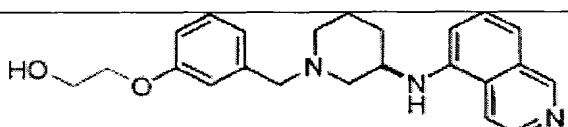
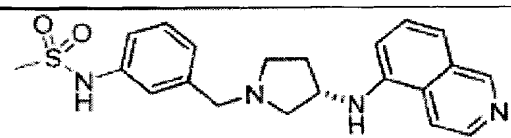
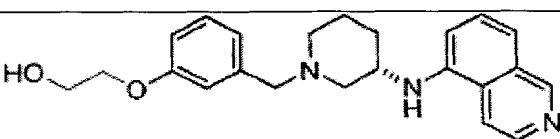
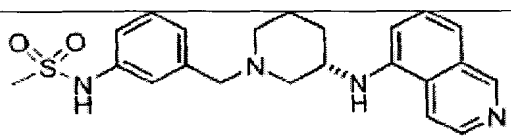
	(R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-N-(piridin-3-il)acetamida	
1.127	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-1-morfolinoetanona	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.128	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.129	 (3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)metilfosfonato de (R)-dietila	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.130	 2-(3-((4-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.131	 (R)-N-(1-benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.132	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.133	 (R)-N-(1-(4-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.134		1c, 7, 8, 9, 10

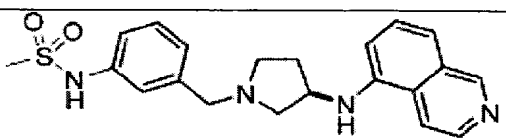
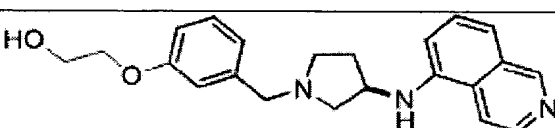
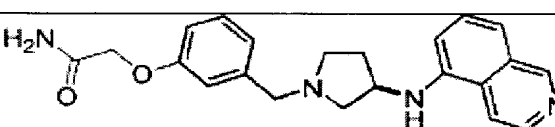
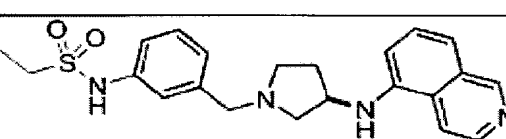
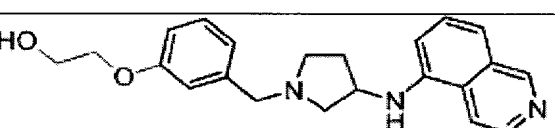
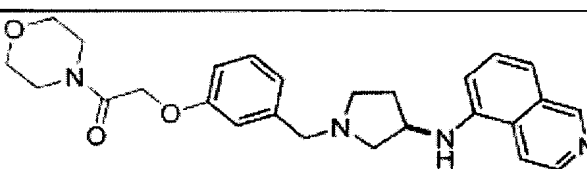
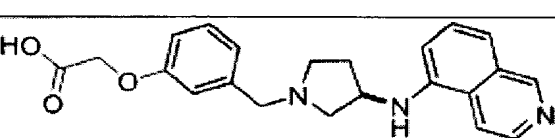
	(R)-N-(1-(4-bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.136	 (R)-N-(1-(4-etilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.137	 (R)-N-(1-(2,4-dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.138	 (R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
2.001	 N-(1-(4-metoxibenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.002	 N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.003	 3-((3-isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.004	 N-(4-((3-isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.005	 N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c

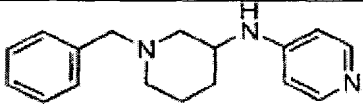
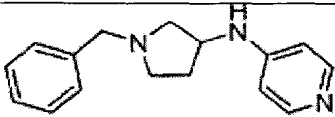
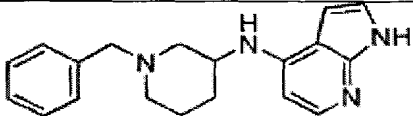
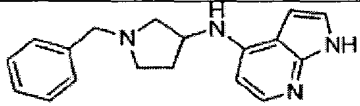
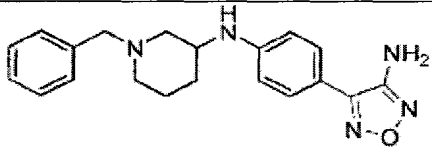
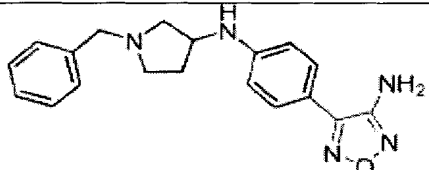
2.006	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.007	 3-((3-isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.008	 N-(4-((3-isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.009	 N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.010	 N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperdin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.011	 N-(1-(3-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.012	 N-(1-(4-(ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.013	 N-(1-benzilazepan-4-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10

2.014	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.015	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.016	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.017	 N-(1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.018	 N-(1-(3-trifluormetil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.019	 (S)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.020	 (R)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.021	 (R)-N-(1-(4-ciclopropiltio)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e

2.022	 (R)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.023	 (S)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.024	 (S)-N-(1-(4-ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.025	 (R)-N-(1-(4-metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.026	 (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.027	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.028	 (S)-N-(1-(4-metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.029	 (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e

2.030	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.031	 (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.032	 (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.033	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.034	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.035	 (S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.036	 (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.037		2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

	(S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	
2.038	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.039	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.040	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.041	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.042	 2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.043	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)-1-morfolinoetanona	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.044	 Ácido (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)acético	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

3.001	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)piridin-4-amina	3c, 7, 8, 9, 10
3.002	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)piridin-4-amina	3c, 7, 8, 9, 10
4.001	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-pirrol[2,3,b]piridin-4-amina	4c, 7, 8, 9, 10
4.002	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3,b]piridin-4-amina	4c, 7, 8, 9, 10
5.001	 4-(4-(1-benzilpiperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina	5a, 7, 8, 9, 10
5.002	 4-(4-(1-benzilpirrolidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina	5a, 7, 8, 9, 10

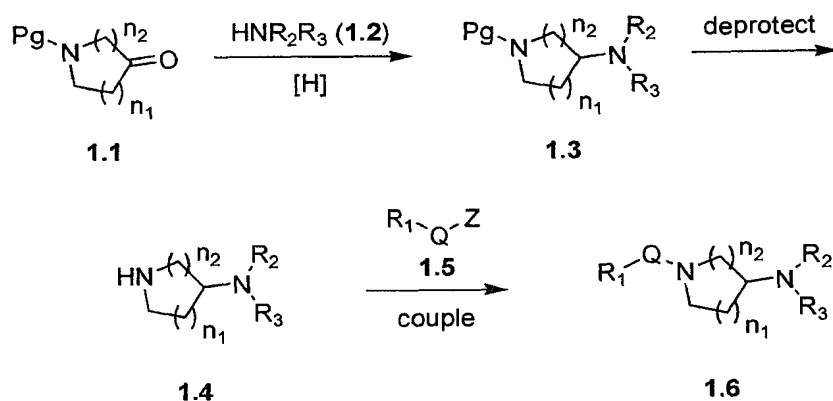
Preparação de compostos de Fórmula I e Fórmula II

A presente invenção está adicionalmente direcionada a procedimentos para preparar compostos de Fórmula I e Fórmula II. Abordagens gerais para preparações dos das Fórmulas são descritos no Esquema 1 e Esquema 2. Aqueles usualmente versados na técnica irão reconhecer que os materiais de partida podem ser variados e etapas adicionais podem ser empregadas para produzir os compostos abrangidos pela presente invenção. Em alguns casos, a proteção de certas funcionalidades reativas pode ser necessária para conseguir algumas das transformações acima. No geral, a necessidade quanto a tais grupos protetores bem como das condições necessárias para anexar e remover tais grupos serão evidentes por aqueles usualmente versados na técnica de síntese orgânica.

Aqueles usualmente versados na técnica irão reconhecer diversas metodologias sintéticas que podem ser empregadas para preparar prodrugas não tóxicas farmacêutica-

mente aceitáveis, por exemplo, prodrugas acilados, dos compostos dessa invenção.

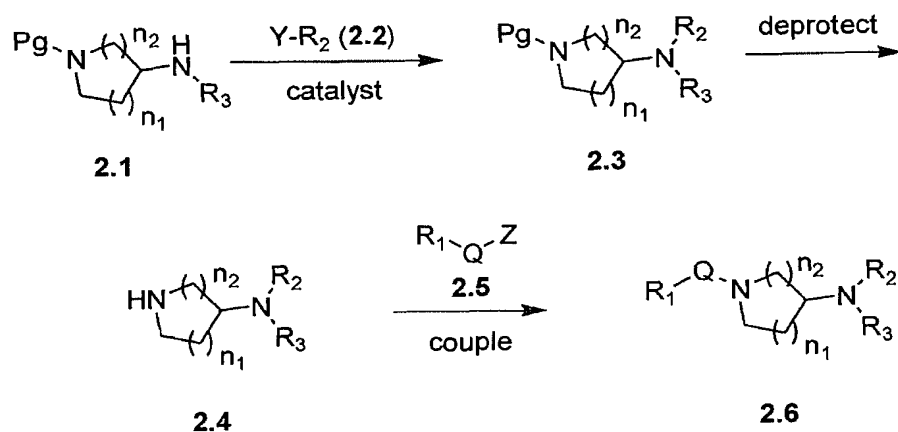
Esquema 1



A preparação de materiais descritos pelas fórmulas é mostrada no Esquema 1.

- 5 Nesse Esquema, uma cetona heterocíclica protegida 1.1 facilmente disponível utilizando preparações bem conhecidas na literatura, é tratada com uma amina 1.2 sob condições de aminação redutora, utilizando tipicamente um agente redutor boroidreto tal como triacetóxi-
- boroidreto de sódio. A diamina protegida 1.3 resultante é desprotegida utilizando condições apropriadas para a escolha do grupo protetor, por exemplo, condições ácidas para um grupo
- protetor BOC ou condições redutoras para um grupo CBZ. O produto desprotegido 1.4 é
- então acoplado com um parceiro de acoplamento 1.5 com funcionalidade Q-Z que seja ade-
- quado para introduzir o substituinte $\text{R}_1\text{-Q}$. Exemplos típicos de reações de acoplamento com
- 1.5 incluem aaminação redutora com um aldeído, alquilação com um haleto de alquila, e aci-
- lacao com um haleto de acila ou haleto de sulfonila. Essa reação de acoplamento proporcio-
- 15 na o composto 1.6, um exemplo das substâncias descritas pelas fórmulas.

Esquema 2



Uma preparação adicional dos materiais descritos pela Fórmula I e Fórmula II é mostrado no Esquema 2. Nesse Esquema, uma diamina protegida 2.1, facilmente disponível utilizando preparações bem conhecidas na literatura, é deixado reagir com uma forma ade-

quadamente ativada do substituinte R_2 , 2.2, opcionalmente em presença de um catalisador. Exemplos de grupos ativadores Y incluem haletos e triflatos, e catalisadores paládio são tipicamente usados. Essa reação de acoplamento produz o produto diamina protegida 2.3, que é análogo à diamina protegida 1.3 no Esquema 1, e que é elaborada na mesma sequência de transformações para produzir 2.6, o yield 2.6, um exemplo das substâncias descritas pelas fórmulas. Como as aminas protegidas 2.1 são facilmente disponíveis na forma oticamente ativa utilizando métodos bem conhecidos na literatura, os métodos do Esquema 2 proporcionam métodos convenientes para preparar os compostos das Fórmulas em forma oticamente ativa. Será notado que modificações dos dois esquemas sintéticos apresentados acima utilizando procedimentos bem conhecidos irão permitir a preparação de outros elementos no escopo das Fórmulas.

A proteção apropriada dos grupos funcionais interferentes pode ser importante para a obtenção da reação satisfatória de 2.1 e 2.2 para produzir 2.3. Em particular, quando R_2 é indazolil, a proteção de qualquer nitrogênio indazol não substituído é crítica para o sucesso da reação. Grupos protetores preferidos nessa situação são p-metoxibenzil (PMB) e 2-tetrahidropiranil (TP), com TP sendo muito preferido. O uso do grupo protetor TP proporciona altos rendimentos nas etapas de proteção, acoplamento, e desproteção, e permite ao grupo protetor ser removido sem a necessidade quanto a reagentes limpadores, os quais são de outro modo necessários para uma desproteção limpa.

Composição Farmacêutica e Uso

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas são formulações farmaceuticamente aceitáveis compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um ou mais compostos de Fórmula I e/ou Fórmula II, seus sais, solvatos, e/ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis. O veículo farmaceuticamente aceitável pode ser selecionado por aqueles usualmente versados na técnica utilizando os critérios convencionais. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, soluções, suspensões, emulsões, microemulsões, soluções micelares, géis e pomadas de base aquosa e não aquosa. Os veículos farmaceuticamente ativos podem também conter ingredientes que incluem, mas não estão limitados a, soluções eletrólitos salino e aquosos; agentes osmóticos iônicos e não iônicos tal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, glicerol, e dextrose; ajustadores de pH e tampões tal como sais de hidróxido, hidrônio, fosfato, citrato, acetato, borato, trometamina; antioxidantes tal como sais, ácidos e/ou bases de bissulfito, sulfito, metabissulfito, tiossulfito, ácido ascórbico, acetil cisteína, cisteína glutathione, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferóis, e palmitato de ascorbila; tensoativos tal como lecitina, fosfolipídios, incluindo mas não limitado a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidil inositol; poloxâmeros e ploxaminas, polisorbatos tal como polisorbato 80, polisorbato 60, e polisorbato 20, poliéteres tal como polietileno glicóis e

polipropileno glicóis; polivinilas tal como álcool polivinílico e povidona; derivados celulose tal como metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose e hidroxipropil metilcelulose e seus sais; derivados de petróleo tal como óleo mineral e petrolato branco; gorduras tal como lanolina, leo de amendoim, óleo de palma, óleo de soja; mono-, di- e triglicerídeos; polímeros de ácido acrílico tal como gel de carbopoxipolimetileno, e polissacarídeos tal como dextranos, e glicosaminoglicanos tal como hialuronato de sódio. Tais veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser preservados contra a contaminação bacteriana utilizando conservantes bem conhecidos, esses incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, ácido etilenodiaminotetracético e seus sais, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, timerosal, e álcool fenietílico, ou podem ser formulados como uma formulação não conservada para uso simples ou múltiplo.

Em uma modalidade da invenção, as composições são formuladas como preparações oftálmicas de uso tópico, com um pH de cerca de 3-9, preferivelmente 4 a 8. Os compostos da invenção estão no geral contidos nessas formulações numa quantidade de pelo menos 0,001% em peso, por exemplo, 0,001% a 5% em peso, preferivelmente de cerca de 0,003% até cerca de 2% em peso, com uma quantidade de cerca de 0,02% até cerca de 1% em peso sendo muito preferido. Para administração tópica, uma a duas gotas dessas formulações são aplicadas à superfície do olho uma a quatro vezes por dia de acordo com o critério da rotina do médico assistente. Em uma modalidade da invenção, as composições são formuladas como formulações farmacêuticas aquosas compreendendo pelo menos um composto de Fórmula I e/ou Fórmula II numa quantidade de 0,001 -2% p/v, e um agente de tonicidade para manter uma tonicidade entre 200-400 mOsm/kG, em que o pH da formulação é de 3-9.

Em ainda uma outra modalidade, In yet uma outra modalidade, a formulação farmacêutica aquosa compreende pelo menos um composto de Fórmula I e/ou Fórmula II numa quantidade de 0,001-2% p/v, um ou mais agentes complexantes e/ou solubilizantes, 0,01-0,5% conservante, 0,01 - 1% agente quelante, e um agente de tonicidade para manter uma tonicidade entre 200-400 mOsm/kG, em que o pH da formulação é 4-8. A quantidade preferida do composto é de 0,01-1% p/v.

A aplicação de tais preparações de uso oftálmico pode ser feita utilizando um único flaconete de dose unitária em que a inclusão de um conservante pode ser evitada. Alternativamente, a preparação de uso oftálmico pode estar contida em um recipiente gotejador pretendido para uso múltiplo. Em um tal caso, o recipiente de produto multiuso pode ou não conter um conservante, especialmente na eventualidade da formulação ser autoconservante. Além disso, o recipiente gotejador é projetado para aplicar um certo volume fixo da preparação de produto em cada gota. O volume típico de gota de tal preparação de uso oftálmico irá variar na faixa de 20 - 60 microlitros, preferivelmente 25 -55 microlitros,

mais preferivelmente 30 - 50 microlitros, com 35 - 50 microlitros sendo muito preferido.

Glaucoma é uma doença oftálmica que leva à falha visual irreversível. O glaucoma primário de ângulo aberto é caracterizado pela resistência anormalmente alta à drenagem do fluido (humor aquoso) proveniente do olho. A contratilidade celular e alterações na aderência célula-célula e célula-trabécula na rede trabecular são os maiores determinantes da resistência ao fluxo. Os compostos da presente invenção induzem uma perturbação farmacológica transiente de ambos a contratilidade celular e aderências celulares, principalmente por meio da ruptura das estruturas citoesqueléticas actomiosina-associadas e/ou a modulação das suas interações com a membrana. A alteração da contratilidade das células da rede trabecular leva à expansão da drenagem na superfície. A perda da aderência célula-célula, célula-trabécula pode influenciar o fluxo do fluido paracelular através do canal de Schlemm ou alterar a rota do fluxo de fluido através do tecido canalicular adjacente da rede trabecular. Ambos os mecanismos provavelmente reduzem a resistência da rede trabecular ao fluxo de fluido e desse modo reduzem a pressão intraocular em um modo terapêuticamente útil.

Os compostos da presente invenção são úteis para a modulação da cicatrização do ferimento após trabeculotomia. Os compostos em geral são menos tóxicos a ambas as células epiteliais córneas e células endoteliais que os antimetabolitos tal como 5-fluorouracil ou mitomycin C. Os compostos inibem a contratilidade conduzida por actomiosina, levando à deterioração do sistema microfilamentar actina e perturbação de sua ancoragem membranar, o que enfraquece as aderências da matriz celular extracelular. Essas propriedades inibem a formação da cicatriz no ferimento e desse modo reduzem a falha fistular em seguida da cirurgia.

Uma freqüente complicação da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraoculares (IOL) é a posterior opacificação da cápsula (PCO); um tipo de catarata secundária provida pelas células epiteliais residuais em seguida da remoção das lentes. A perturbação das aderências actina citoesquelética e focal através da inibição rho quinase pode facilitar a remoção cirúrgica da totalidade das células provenientes da bolsa capsular e desse modo reduzir a PCO.

A angiogênese é caracterizada pelo desenvolvimento de nova vasculatura a partir dos vasos pré-existentes e desempenham um papel central nos processos fisiológicos tal como a embriogênese, formação da cicatriz do ferimento e função reprodutiva feminina, bem como eventos patofisiológicos incluindo câncer, artrite reumatóide e retinopatia diabética. O crescimento e a metástase de tumores é criticamente dependente da angiogênese. A angiogênese é um processo multietapas que envolve células endoteliais citoesqueléticas (EC) na migração, proliferação e estabilização de barreira. A angiogênese está também envolvida em diversas doenças oculares tal como degeneração macular devido à idade, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, angiogênese corneal, neovascularização coroidal,

neovascular, glaucoma, tumorigênese ocular. Os requerentes acreditam que as interações entre o citoesqueleto e a apoptose estejam envolvidas nas rotas intracelulares por meio das quais ocorre a formação do tubo angiogênico. Os compostos da presente invenção são úteis em inibir a angiogênese e tratar tumores e doenças oftálmicas associadas com a angiogênese.

A regulação da actina citoesqueletal é importante na modulação do transporte de fluido. Fármacos antimitóticos interferem com a resposta antidiurética, implicando fortemente no fato de que a integridade citoesqueletal é essencial para essa função. Esse papel do citoesqueleto no controle do transporte epitelial é uma etapa necessária na translocacao de agregados de partícula contendo canal água e na sua aplicação à membrana apical. A reorganização citoesqueletal dependente da osmolaridade e a expressão de específicas proteínas de estresse são componentes importantes do sistema regulatório envolvido na adaptação das células medulares relativamente ao estresse osmótico. Os compostos da presente invenção são úteis na condução da função e modulação do transporte de fluido, particularmente na modulação do transporte de fluido na superfície ocular.

Inibidores de proteína quinase Rho-associada, devido à sua regulação da contratilidade da musculatura lisa, são úteis no tratamento de vasoespasmos, especificamente vasoespasma retinal. A relaxação da vasculatura retinal aumenta as taxas de perfusão proporcionando desse modo um mecanismo protetor (reduzida apoptose e necrose) em doenças retinais e retinopatias tal como glaucoma, hipertensão ocular, degeneração macular relacionada com a idade ou retinite pigmentosa. Adicionalmente, esses inibidores quinase regulam a permeabilidade endotelial vascular e como tal pode desempenhar um papel vasoprotetor relativamente aos diversos agentes aterogênicos.

A presente invenção proporciona um método de redução da pressão intraocular, incluindo tratamento do glaucoma tal como glaucoma primário de ângulo aberto; um método de tratar a constrição do campo visual; um método de inibir a formação de cicatriz do ferimento após trabeculotomia; um método de tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraocular; um método de inibir angiogênese; um método de modular o transporte de fluido na superfície ocular; um método de controlar vasoespasma; um método de aumentar a perfusão tecidual; um método de neuroproteção; e um método de vasoproteção relativamente a agentes aterogênicos. O método compreende as etapas de identificar um indivíduo com necessidade do tratamento, e administrar ao indivíduo um composto de Fórmula I ou Fórmula II, numa quantidade eficaz para alterar a actina citoesqueletal, tal como mediante inibir as interações actomiosina. Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é administrada de modo local ao olho (por exemplo, tópica, intracameral, intravitreal, subretinal, subconjunctival, retrobulbar ou por meio de um implante) na forma de formulações de uso oftálmico. Os com-

postos da invenção podem ser combinados com conservantes, tensoativos, melhoradores de viscosidade, melhoradores de penetração, bioadesivos, antioxidantes, tampões, cloreto de sódio e água, todos oftalmicamente adequados, para formar uma suspensão, emulsão, microemulsão, gel ou solução estéril de uso oftálmico, aquosos ou não aquosos, para formar as composições da invenção.

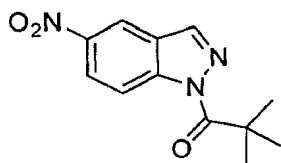
Os compostos ativos revelados aqui podem ser administrado aos olhos de um paciente através de quaisquer meios adequados, mas são preferivelmente administrados mediante administração de um líquido ou suspensão gel do composto ativo na forma de gotas, borrifo ou gel. Alternativamente, os compostos ativos podem ser aplicados ao olho por meio de lipossomas. Adicionalmente, os compostos ativos podem ser infundidos do filme lacrimal por meio de uma bomba-cateter. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido em um dispositivo de liberação contínua ou seletiva, por exemplo, membranas tal como, mas não limitado a, aqueles empregados no Ocusert™ System (Alza Corp., Palo Alto, CA). Como uma modalidade adicional, os compostos ativos podem estar contidos dentro, carregados por, ou anexados a lentes de contato que são colocadas sobre o olho. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido dentro de um esfregão ou esponja que pode ser aplicado à superfície ocular. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido dentro de um borrifo líquido que pode ser aplicado à superfície ocular. Uma outra modalidade da presente invenção envolve uma injeção do composto ativo diretamente para dentro dos tecidos lacrimais ou por sobre a superfície do olho.

Adicionalmente à administração tópica dos compostos ao olho, os compostos da invenção podem ser administrados de modo sistêmico através de quaisquer métodos conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica quando utilizados para os propósitos descritos acima.

A invenção é adicionalmente ilustrada através dos exemplos apresentados adiante, os quais não são para serem considerados como limitantes do escopo da invenção aos específicos procedimentos neles descritos.

EXEMPLOS

Exemplo 1



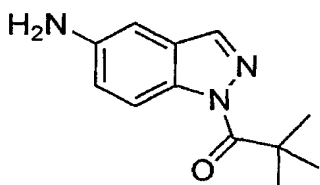
2,2-Dimetil-1-(5-nitro-1H-indazol-1-il)propan-1-ona

Um frasco de fundo redondo de 4L com 3 saídas equipado com uma entrada de nitrogênio e agitador mecânico foi carregado com uma solução de 5-nitroindazol (80,0 g,

0,49 mol) em tetraidrofurano (1 L). A mistura foi resfriada a 0 °C e trietilamina (85,4 mL, 0,61 mol) foi acrescentado. À mistura foi acrescentado cloreto de pivaloila (63,4 mL, 0,52 mol) gota a gota durante um periodo de 15 minutos. A reação foi deixada aquecer até 20 °C durante um periodo de 2 horas. A reação foi filtrada e concentrada até um óleo amarelo escuro. Ao óleo foi acrescentado cloreto de metileno (60 mL). A polpa resultante foi agitada vigorosamente, produzindo um precipitado branco que foi isolado por filtração. O sólido foi secado em um forno de vácuo a 40 °C de um dia para o outro para propiciar o composto título (95 g,)

Exemplo 2

Maleato de 1-(5- Amino-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

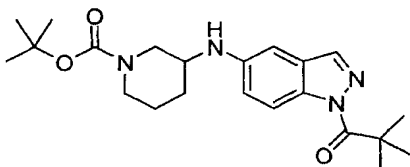


Em um vaso reacional de aço inox de 0,5 L foram acrescentados 2,2-dimetil-1-(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (25,0 g, 0,10 mol), etanol (300 mL) e 10% paládio em carvão (2,0 g, 1,9 mmol). O vaso foi selado, evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes, e evacuado e reenchido com hidrogênio a 517 kPa (75 psi). À medida que o hidrogênio era consumido, o vaso era reenchido até que a pressão de 517 kPa (75 psi) fosse mantida. O vaso foi desgaseificado e a mistura reacional foi removida, filtrada sobre celite, e concentrado para produzir o produto desejado como um óleo amarelo (~22 g, rendimento 100%). O produto bruto foi dissolvido em etanol (220 mL). A solução de ácido maleico (11,8 g, 0,10 mol) em etanol (60 mL) foi acrescentado em uma porção. A mistura foi agitada vigorosamente. À medida que um precipitado começava a se formar, a mistura era resfriada a 0 °C e agitada por trinta minutos. O precipitado foi isolado por filtração e secado em um forno de vácuo a 30 °C de um dia para o outro para proporcionar o composto título como um sólido (30 g, 90%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,45 (s, 9H), 6,22 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).

Exemplo 3

3-(1-Pivaloil-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

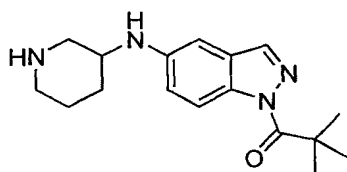


Em um frasco de fundo redondo de 1L com 3 saídas equipado com uma entrada de

nitrogênio e agitador mecânico foi acrescentado 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila (14,2 g, 0,07 mol), 1,2-dicloroetano (300 mL), e sal maleato de 1-(5-amino-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (23,0 g, 0,07 mol). O vaso foi purgado com nitrogênio e agitado a 20 °C por uma hora. Triacetóxi-boroidreto de sódio (19,0 g, 0,09 mol) foi acrescentado, e a reação foi monitorada por TLC analítico até completação. A reação foi diluída com 100 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi isolada, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura para propiciar o composto título como um sólido amarelo (25,0 g, 91%).

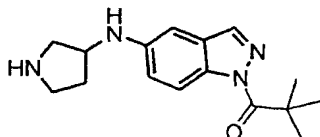
Exemplo 4

2,2-Dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona



Em um frasco de fundo redondo de 1L com 3 saídas equipado com um funil adicional e uma barra magnética de agitação foram acrescentados 3-(1-pivaloil-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila (25,0 g, 0,06 mol) e diclorometano (150 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e ácido trifluoracético (150 mL) foi acrescentado gota a gota. A reação foi monitorada por HPLC quanto ao desaparecimento do material de partida. Quando do término a reação foi concentrada para produzir o sal trifluoracetato do produto desejado. Ácido trifluoracético residual foi removido o trifluoracético foi removido sob vácuo. O sal foi convertido à sua base livre mediante particionar entre 75 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila (300 mL). A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o composto título como um sólido amorfo (15,5 g, 83%).

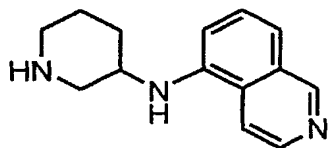
Exemplo 5



2,2-Dimetil-1-(5-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona

A reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e sal maleato de 1-(5-amino-1*H*-indazol-1-il)- 2,2-dimetilpropan-1-ona utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

Exemplo 6

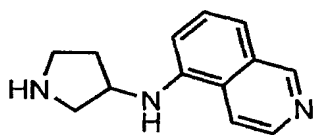


N-(Piperidin-3-yl)isoquinolin-5-amina

A reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e isoquinolin-5-amina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

5

Exemplo 7

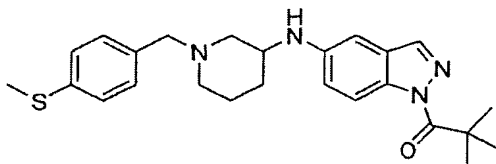


N-(Pirrolidin-3-yl)isoquinolin-5-amina

Reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e isoquinolin-5-amina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

10

Exemplo 8

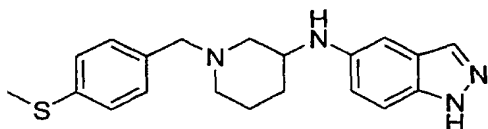


2,2-Dimetil-1-(5-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)propan-1-ona

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram combinados 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)propan-1-ona (0,250 g, 0,8 mmol), 1,2-dicloroetano (5 mL), 4-(metiltio)benzaldeído (0,127 g, 0,8 mmol), ácido acético glacial (50 μ L, 0,8 mmol), e triacetóxi-boroidreto de sódio (0,229 g, 1,1 mmol). A reação foi evacuada e reenchida com nitrogênio. A reação foi monitorada por HPLC e estava completa quando do desaparecimento da amina de partida. A reação foi diluída com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e diclorometano (5 mL). Após mistura, a fase orgânica foi isolada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir o produto bruto. Cromatografia do resíduo em sílica gel produziu o composto título como um sólido esbranquiçado (250 mg, 69%).

20

Exemplo 9

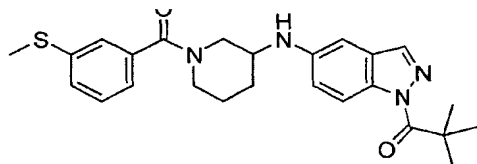


N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.008

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram acrescentados 2,2-dimetil-1-(5-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (250 mg, 0,6 mmol), metanol (5 mL), e metóxido de sódio (93 mg, 1,7 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente até que o material de partida estivesse consumido como monitorado por HPLC. A mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavado com água (2 x 10 mL), e a fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura para propiciar o composto título (180 mg, 89%).

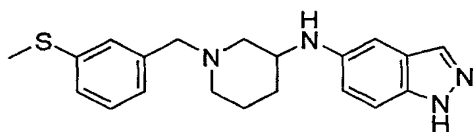
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 10

2,2-Dimetil-1-(5-(1-(3-(metiltio)benzoil)piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona

A uma solução de ácido 3-(metiltio)benzóico (200 mg, 1,2 mmol) in DMF (4,5 mL) foi acrescentado na sequência iodidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (345 mg, 1,75 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (186 mg, 1,2 mmol) e diisopropiletilamina (0,630 mL, 3,6 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 10 min, 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (300 mg, 1,0 mmol) foi acrescentado em uma porção. A solução foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio de um dia para o outro. A solução foi derramada em 1,0 M HCl (20 mL), extraída duas vezes com EtOAc, e as fases orgânicas foram lavadas com 10% NaOH, secadas sobre Na₂SO₄ e evaporado. Cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com EtOAc/heptano, produziu o composto título como uma espuma amarelo claro (240 mg, 53%).

Exemplo 11

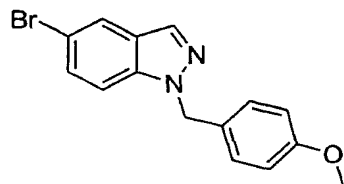
*N*-(1-(3-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.040

Em um frasco de fundo redondo foi acrescentado 2,2-dimetil-1-(5-(1-(3-(metiltio)benzoil)-piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (240 mg, 0,655 mmol) e THF (3 mL). A solução foi aquecida a 60 °C e complexo sulfeto de dimetil-borano em TF (3,0 mL de uma solução 2,0M em TF, 6,0 mmol) foi acrescentado, deixando o sulfeto de dimetila

ser removido por detecção. Após o material de partida ser consumido, a reação foi evaporada, 5N NaOH (10 mL) foi acrescentado, e a mistura foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas foram secadas, evaporadas, e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel, eluindo com 3/1 - EtOAc/Heptano para propiciar o composto título (95 mg, 41%).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

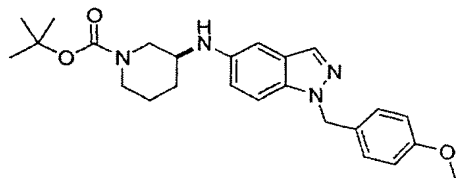
Exemplo 12



5-Bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol

- 10 A uma suspensão de KOtBu (8,13 g, 72,4 mmol) em TF (60 mL) foi acrescentado 5-bromo-1H-indazol (12,98 g, 65,9 mmol) em TF (60 mL). Após 30 min, cloreto de 4-metoxibenzila (9,38 mL, 69,2 mmol) foi acrescentado (puro) e a solução amarelo pálido resultante foi agitada por 48 h. A reação foi inativada pela adição de solução saturada de NH_4Cl , e a mistura foi extraída com EtOAc. A evaporação da fase orgânica seguida pela
- 15 cromatografia em coluna do resíduo em sílica gel, eluindo com 1/9 - EtOAc/heptano, propiciou o composto título, que foi recristalizado a partir de tolueno/heptano (1/5) para propiciar o composto título como cubos incolores (7,65 g, 37%). Também recuperado na cromatografia foi 5-bromo-2-(4-metoxibenzil)-2H-indazol (8,0 g, 38%)

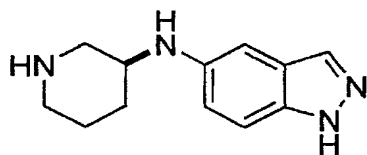
Exemplo 13



- 20 3-(1-(4-Metoxibenzil)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila
- A uma solução de 5-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol (870 mg, 2,75 mmol) em tolueno (10 mL) foi acrescentado sucessivamente 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila (660 mg, 3,3 mmol), ter-butoxido de sódio (475 mg, 5 mmol), e rac-(±)-BINAP (180 mg, 0,29 mmol). O frasco foi evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes, após o que
- 25 Pd_2dba_3 (83 mg, 1,5 mol %) foi acrescentado. O frasco foi novamente purgado com nitrogênio três vezes, e foi então aquecido a 80 °C de um dia para o outro. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e então filtrada através de um bloco de celite, lavando com tolueno adicional. A solução de tolueno foi então carregada diretamente por sobre coluna de sílica gel que havia sido empacotada com heptano. A coluna recebeu uma descarga de 2

volumes de coluna, e então eluída com 40/60 - EtOAc/heptano para propiciar o composto título (1,00 g 82%).

Exemplo 14

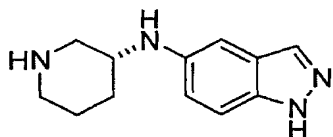


(S)-N-(Piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina

Uma solução de 3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila (240 mg, 0,55 mmol) em TFA (2 mL) foi agitado na temperatura ambiente por 15 min, após o que o solvente foi evaporado. A cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo primeiro com diclorometano e então com 90:9:1 diclorometano:MeOH:NH₄OH, propiciou o material em que o grupo protetor BOC havia sido removido.

O resíduo assim obtido foi então dissolvido novamente em TFA (2 mL), juntamente com 1,3- dimetoxibenzeno (151 mg, 1,1 mmol) e foi aquecida ao refluxo de um dia para o outro. O TFA foi removido por evaporação, e o resíduo foi novamente submetido a cromatografia como descrito acima para propiciar o composto título (90 mg, 75% ao longo de 2 etapas).

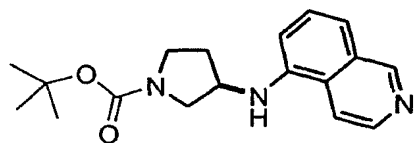
Exemplo 15



(R)-N-(Piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina

Reação de 5-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol e 3- aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 13 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 14 propiciou o composto título.

Exemplo 16

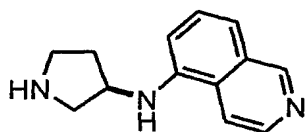


3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foram acrescentados 5-bromoisoquinolina (1,12 g, 5,4 mmol), tolueno (10 mL), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila (1,00 g, 5,4 mmol), acetato de paládio (0,18 g, 0,8 mmol), rac-(±)-BINAP (0,500 g, 0,8 mmol), e carbonato de cézio (2,80 g, 8,6 mmol). O vaso foi evacuado, reenchido com nitrogênio e agitado a 80 °C por 12 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), e a fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada

para propiciar o composto título (1,00 g, 59%). Esse material foi de qualidade suficiente para ser usado sem purificação adicional.

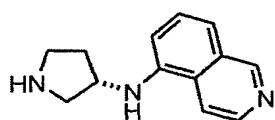
Exemplo 17



(R)-N-(Pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

- 5 Desproteção de 3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila seguindo o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

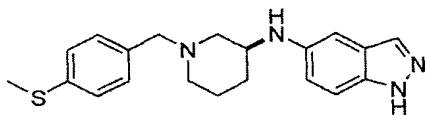
Exemplo 18



(S)-N-(Pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

- 10 Reação de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila e 5-bromoisoquinolina utilizando o método do Exemplo 16 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

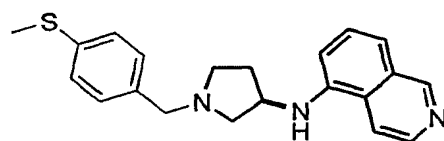
Exemplo 19



S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.075

- 15 Reação de (S)-N-(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina e 4-(metiltio)- benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando TtLF como o solvente reacional propiciou o composto título.

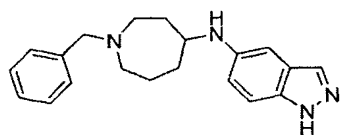
Exemplo 20



(R)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.026

- 20 Reação de R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina e 4-(metiltio)- benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

Exemplo 21



N-(1-Benzilazepan-4-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.031

O composto título foi preparado por reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com 4-oxoazepan-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 3, desproteção utilizando o método do Exemplo 4, reação com benzaldeído
5 seguindo o método do Exemplo 8, e desproteção final utilizando o método do Exemplo 9.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,80-2,57 (m, 4H), 2,05-1,27 (m, 8H).

Exemplos 22 - 81

Reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com
10 os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 22 - 81 :

Exemplo 22

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.001

¹H RMN (DMSO-*d*⁶300 MHz): δ 12,53 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,22 (d, J
15 = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,05 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 3,47 (bs, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H) 1,22 (m, 1H).

Exemplo 23

3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.002

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,5
20 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

Exemplo 24

N-(4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 1.003

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30-7,26
25 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 25

N-(1-(Bifenil-4-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.009

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,43-7,29 (m, 6H), 6,84 (m,
30 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,56 (dd, J = 10,2, 21,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,55 (m, 3H).

Exemplo 26

N-(1-(1*H*-Imidazol-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.010

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 5H),
35 6,82 (m, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,56 (dd, J = 13,5, 27,3 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 27

N-(1-(4-(Pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.011

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,15 (bs, 1), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (bs, 1H), 3,53 (bs, 2H), 3,23 (m, 5H),
5 2,83 (bs, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 28

N-(1-(4-Morfolinobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.012

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,84 (m, 4H), 3,87 (m, 4H),
10 3,60 (bs, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 29

N-(1-(4-Isobutilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.013

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30
15 (m, 5H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Exemplo 30

N-(1-(4-Butilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.014

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (d, J =
20 9,6 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 4H), 1,30 (sex, J = 7,8 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

Exemplo 31

N-(1-(4-Isopropoxibenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.015

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,83 (m, 4H),
25 4,52 (p, J = 6 Hz, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (bs, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,73 (m, 2H) 1,57 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 6H).

Exemplo 32

N-(1-(2,3-Dimetilbenzil)piperidin-3-yl)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.016

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 3H) 6,82 (m, 2H),
30 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 33

N-(1-(4-(Etiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.017

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,15 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,95 (bs, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,5, 20,7 Hz, 2H), 2,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H),
35 2,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 34

2-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.018

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,79 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (bs, 1H), 3,50 (dd, J = 11,7, 24,3 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,77 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 35

N-(1-(4-((Dimetilamino)metil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.019

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,30 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,59 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,2, 18,6 Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 36

N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.020

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,0 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,53 (dd, J = 13,2, 18,9 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,72 (m, 1H).

Exemplo 37

N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.021

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,0 (bs, 1H), 3,62 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,72 (m, 1H).

Exemplo 38

N-(1-(4-(Trifluorometoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.022

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 2H).

Exemplo 39

N-(1-(4-Isopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.023

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H), 1,15 (m, 6H).

Exemplo 40

N-(1-(2,4-Dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.024

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,48-2,30 (m,

3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,68 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 41

(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanol, Composto 1.025

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,2 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (bs, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 42

N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.026

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,3-7,23 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 13,5, 21,6 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 43

4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila, Composto 1.027

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,3-7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 4,85 (bs, 1H), 4,28 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75-3,53 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 44

N-(1-(4-(Metiltiometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.028

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,3-7,23 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 45

N-(1-(4-(Metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.029

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 10,2, 19,5 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 46

N-(1-(4-(Tiofen-2-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.030

Exemplo 47

N-(1-(4-(Dimetilamino)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.032

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 48

N-(1-(4-Etilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.033

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,30 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,16 (m,

2H), 6,82 (m, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50-2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 49

N-(1-(4-Etinilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.034

5 Preparado por desproteção de Composto 1.027 utilizando o método do Exemplo 4.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 50

10 *N*-(1-(4-(Aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.035

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61-3,4 (m, 5H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 51

15 1-(4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanona, Composto 1.036

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,57 (dd, J = 13,5, 24,9 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 52

20 *N*-(1-(4-Vinilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.037

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 10,8, 17,7 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 53

25 4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.038

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 21,6 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 54

30 2-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.039

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 55

35 *N*-(1-(3-(Metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.041

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 6,83 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,63 (m, 1H) 3,55 (dd, J = 13,5,

34,2 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 56

3-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)prop-2-in-1-ol, Composto

5 1.042

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (bs, 1H) 3,48 (dd, J = 13,2, 19,8 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,42 (bs, 2H), 2,27 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 57

10 4-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)but-3-in-1-ol, Composto 1.043

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,55 (bs, 1H) 3,47 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (bs, 2H), 2,26 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 58

15 N-(1-(4-(Ciclopropiletil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.044

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,33-7,15 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H) 3,48 (dd, J = 13,5, 19,5 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 4H).

Exemplo 59

20 N-(1-(3-Bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.045

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H) 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,14 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,90 (bs, 1H), 3,59 (m, 1H) 3,47 (dd, J = 13,5, 15,3 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,41 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 60

25 3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenol, Composto 1.046

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H) 3,47 (dd, J = 12,9, 20,1 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,42 (bs, 2H), 2,36 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 61

30 N-(1-(3-Etínilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.047

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,40 (bs, 2H), 2,30 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 62

35 N-(1-(3-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.048

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,60

(m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,2, 21,6$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,45 (bs, 2H), 2,32 (bs, 1H), 1,77 (m, 2H) 1,61 (m, 3H).

Exemplo 63

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

5 Composto 1.051

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, $J = 10,8, 35,1$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

Exemplo 64

10 N-(1-(Benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.052

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 21,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (m, 4H) 6,81 (m, 3H), 3,60 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 65

15 N-(1-((2,3-Dihidrobenczo[b][l,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina,

Composto 1.053

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,75 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,29 (m, 1H) 6,81 (m, 5H), 4,25 (s, 4H), 3,60 (bs, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

20 Exemplo 66

N-(1-(Benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.054

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 67

25 3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzamida, Composto 1.055

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,15 (bs, 1H), 5,80 (bs, 1H), 3,60 (m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,5, 23,1$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

30 Exemplo 68

3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzenosulfonamida, Composto

1,056

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,10 (bs, 1H), 5,7 (bs, 1H), 3,60 (m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,5, 23,1$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 69

3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila,
Composto 1.057

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,80 (bs, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,68-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H),
5 2,45- 2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 70

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)etanol, Composto
1.058

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5
10 Hz, 1H), 6,83 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,60 (m, 1H) 3,47 (dd, J = 14,1, 27,3 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 71

5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenol, Composto 1.059

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5
15 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,3 (m, 1H).

Exemplo 72

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetato de etila, Composto
20 1,060

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,95-6,82 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

Exemplo 73

25 N-(1-(3-(Aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.061

Preparado por desproteção do Composto 1.057 utilizando o método do Exemplo 4.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0
Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,05 (m, 3H) 3,95 (m, 2H), 3,80 (m, 1H) 3,70 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,43-2,13 (m, 3H), 1,80-1,3 (m, 3H).

30 Exemplo 74

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.063

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 2,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,43 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

35 Exemplo 75

N-(1-(3-Etoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.065

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,90-

6,76 (m, 5H), 4,03 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H) 3,60 (m, 1H) 3,44 (dd, $J = 13,2, 17,1$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H), 1,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Exemplo 76

5 *N*-(1-(3-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.066

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,30-7,05 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H) 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 77

N-(1-(2-Metoxibenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.067

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,25 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,5, 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (bs, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Exemplo 78

5-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-iodofenol, Composto 1.068

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 3,62 (m, 1H) 3,43 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 79

N-(1-(3-(4-Clorofenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.069

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,24 (m, 5H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,1, 6,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 2,1, 6,6$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,6 (m, 1H) 3,48 (dd, $J = 13,5, 18,9$ Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 80

25 *N*-(1-(3-(3-(Trifluorometil)fenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.070

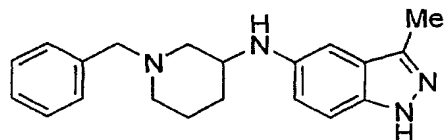
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,6 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

30 Exemplo 81

N-(1-(2,5-Dibromobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.071

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2-7,05 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,65 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,5-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

35 Exemplo 82



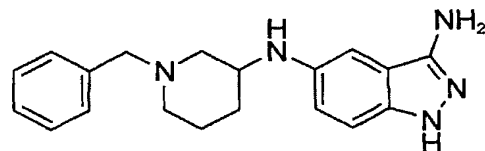
N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.049

O composto título foi preparado por reação de 1-(5-amino-3-metil-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona com 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 3, desproteção utilizando o método do Exemplo 4, reação com benzaldeído

5 seguindo o método do Exemplo 8, e desproteção final utilizando o método do Exemplo 9.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,4-7,18 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 83



*N*⁵-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1*H*-indazol-3,5-diamina, Composto 1.050

Reação de 3,5-diamino-1*H*-indazol-1-carboxilato de ter-butila com 1-benzilpiperidin-3-ona utilizando o método do Exemplo 8, com a modificação que cianoboroidreto de sódio foi usado como o agente redutor e metanol foi usado como o solvente, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,55 (bs, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplos 84 - 89

Reação de 2,2-dimetil-1-(5 -(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com os apropriados aldeídos utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 84 - 89:

Exemplo 84

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.004

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

Exemplo 85

3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.005

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,7 (bs, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,05 (bs, 1), 3,65 (s, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Exemplo 86

5 N -(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 1.006

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,18 (bs, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (dd, $J = 3,3$, 9,6 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,75 (m, 1H).

Exemplo 87

10 N -(1-(4-(3-(Dimetilamino)propoxi)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.007

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,45 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 2,26 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

15 Exemplo 88

N -(1-(3,4-Diclorobenzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.062

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 6,84 (m, 3H), 4,05 (bs, 1), 3,60 (s, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Exemplo 89

20 N -(1-(3-(Trifluorometil)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.064

Exemplos 90 - 92

Reação de (R)-N-(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando THF como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 90 - 92:

25 Exemplo 90

(R)-N-(1-(3,4-Difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.073

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

30 Exemplo 91

(R)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.074

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 3H).

35 Exemplo 92

(R)-N-(1-(4-Etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.076

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (m, 3H),

6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplos 93 - 98

Reação de (S)-N-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando THF como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 93 - 98:

Exemplo 93

(S)-N-(1-(3,4-Difluorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.072

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

Exemplo 94

(S)-N-(1-(4-Etinilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.077

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 95

(S)-N-(1-(4-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.078

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,40 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,2, 21,0 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 96

(S)-N-(1-(4-Metoxibenzil)piperidin-3-yl)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.079

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,91-6,80 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 1,80-1,40 (m, 5H).

Exemplo 97

(S)-N-(1-(3,4-Diclorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.080

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,0 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 13,8, 18 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

Exemplo 98

(S)-N-(1-(4-Clorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.081

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 99

N-(1-Benzilazepan-4-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.013

O composto título foi preparado por reação de isoquinolin-5-amina com ter/-butil 4-oxoazepane-1-carboxilato utilizando o método do Exemplo 3, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 e reação com benzaldeído seguindo o método do Exemplo 8. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,46-7,25 (m, 7H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 7H).

Exemplos 100 - 109

Reação de N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 100 - 109:

Exemplo 100

N-(1-(4-Metoxibenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.001

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 101

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.002

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,63 (dd, J = 10,8, 22,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 102

3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 2.003

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,78 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 22,5 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 103

N-(4-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 2.004

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1), 3,78 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 104

N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.009

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (bs, 1H), 3,78 (bs,

1H), 3,51, (dd, J = 12, 30 Hz, 2H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 4H).

Exemplo 105

N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.010

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H) 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,78 (bs, 1H), 3,54, (m, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,00-0,80 (m, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 106

10 N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.011

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,10 (m, 5H) 6,99 (m, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,54, (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,72 (m, 2H).

Exemplo 107

N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.012

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,46-7,25 (m, 7H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,55, (dd, J = 12, 30 Hz, 2H), 2,7-2,5 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6 Hz, 20 2H), 0,70 (s, 2H).

Exemplo 108

N-(1-(3,4-Diclorobenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.014

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (bs, 1), 3,78 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,5, 32,4 Hz, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 109

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.015

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,0 (bs, 1), 3,80 (bs, 1H), 3,60 (dd, J = 13,5, 29,7 Hz, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 110 - 116

Reação de N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 110 - 116:

Exemplo 110

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.005

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4

Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 111

5 *N*-(1-Benzilpirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.006

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

10 Exemplo 112

3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 2.007

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 7,5, 10,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60- 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 113

N-(4-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 2.008

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,47-7,27 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,14 (bs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,47 (bs, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 114

N-(1-(3,4-Diclorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.016

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 3,6, 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 115

N-(1-(4-Metoxibenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.017

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (bs, 1), 4,20 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 116

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.018

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplos 117 - 122

Reação de (R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 117 - 122:

Exemplo 117

5 (R)-N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.020

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

10 Exemplo 118

(R)-N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.021

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10, (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 119

(R)-N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.022

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 120

(R)-N-(1-(4-Metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.025

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14, (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 121

30 (R)-N-(1-(4-Chlorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.027

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 122

35 (R)-N-(1-(4-Etinilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.031

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,17 (m, 1H),

3,67 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,9 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplos 123 - 128

Reação de (S)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 123 - 128:

Exemplo 123

(S)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.019

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 124

(S)-N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.023

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 125

(S)-N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto

2.024

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10, (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 126

(S)-N-(1-(4-Metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.028

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14, (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 127

(S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.029

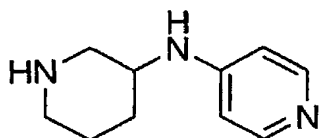
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 128

(S)-N-(1-(4-Clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.030

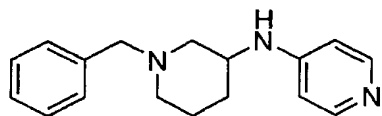
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 129 (Exemplo Profético)

*N*-(Piperidin-3-il)piridin-4-amina

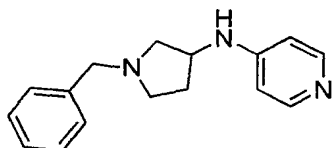
Reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-aminopiridina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propicia o composto título.

Exemplo 130 (Exemplo Profético)

*N*-(1-Benzilpiperidin-3-il)piridin-4-amina, Composto 3.001

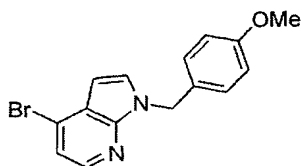
Reação de *N*-(piperidin-3-il)piridin-4-amina com o benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propicia o composto título.

Exemplo 131 (Exemplo Profético)

*N*-(1-Benzilpirrolidin-3-il)piridin-4-amina, Composto 3.002

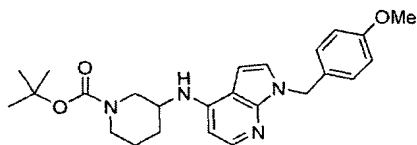
Reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-aminopiridina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propicia o intermediário pirrolidina, que é reagido com benzaldeído seguindo o método do Exemplo 8 para produzir o composto título.

Exemplo 132 (Exemplo Profético)

4-Bromo-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*A*]piridina

Reação de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina com cloreto de 4-metoxibenzila seguindo o método do Exemplo 12 propicia o composto título.

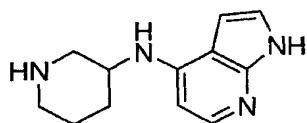
Exemplo 133 (Exemplo Profético)



5 3-(1-(4-Metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

Reação de 4-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina com 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butila seguindo o método do Exemplo 13 propicia o composto título.

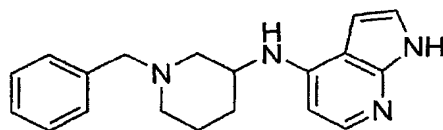
Exemplo 134 (Exemplo Profético)



10 *N*-(Piperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina

Desproteção de 3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 14 propicia o composto título.

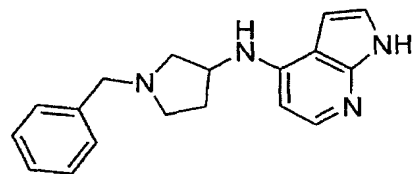
Exemplo 135 (Exemplo Profético)



N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina, Composto 4.001

15 Reação de *N*-(piperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina com benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propicia o composto título.

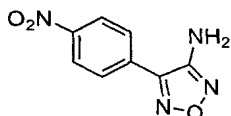
Exemplo 136 (Exemplo Profético)



N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina, Composto 4.002

20 Aplicação da sequência reacional descrita nos Exemplos 133 até 135, com a modificação de que 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila é substituto para o 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butila, propicia o composto título.

Exemplo 137

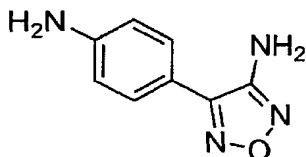


4-(4-Nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Em um frasco de fundo redondo foram acrescentados 2-(4-nitrofenil)acetonitrila (5,00 g, 30,8 mmol) e etanol (25 mL). A suspensão foi resfriada a 0 °C e etóxido de sódio em etanol (12,0 mL, 3,08 M, 27,0 mmol) foi acrescentado gota a gota. A reação imediatamente se tornou rosa brilhante. Após 10 minutos, nitrito de amila (5,42 g, 46,2 mmol) foi acrescentado gota a gota. A reação se tornou verde escuro. Após 20 minutos, a reação solidificou, e o sólido foi quebrado e um adicional de 25 mL de etanol foi acrescentado. Após uma hora, o RMN indicou que a reação estava completa. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com 1 M HCl, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada e secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com 20% EtOAc/heptano, produziu o composto título como um sólido amarelo (5,40 g, 92%).

O produto acima (4,00 g, 20,9 mmol) foi combinado em um frasco de fundo redondo com carbonato de potássio em água (40 mL, 3,00 M, 120 mmol), e hidroxilamina em água (13,8 mL, 15,1 M, 208 mmol). A mistura foi agitada a 95 °C de um dia para o outro, após o que a camada aquosa foi descartada e o óleo restante foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, secadas sobre MgSO₄, e filtrada. O produto bruto foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com 30% EtOAc/hexane, para propiciar o composto título como um sólido amarelo (2,00 g, 46%).

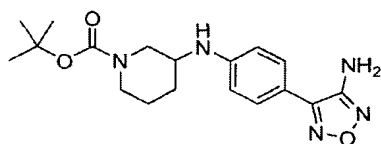
Exemplo 138



4-(4-Aminofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

4-(4-Nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina (0,500 g, 2,42 mmol), dicloreto de estanho (1,61 g, 8,49 mmol), e água (0,306 mL, 17,0 mmol) foram combinados em acetato de etila (20 mL) em um frasco de fundo redondo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e cloreto de metileno foi acrescentado, e a mistura foi lavada três vezes com NaOH aquoso. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada para propiciar o composto título como um sólido amarelo (400 mg, 94%).

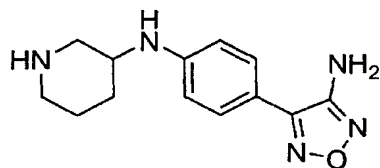
Exemplo 139



3-(4-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

Reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-(4-aminofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina utilizando o método do Exemplo 3 propiciou o composto título.

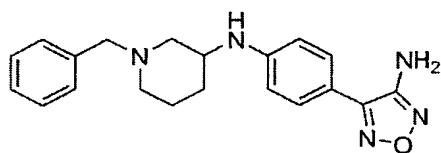
Exemplo 140



5 4-(4-(Piperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Desproteção de 3-(4-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)fenilamino)-piperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

Exemplo 141

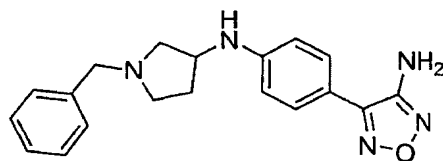


4-(4-(1-(4-Benzilpiperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina, Composto 5.001

10 Reação de 4-(4-(piperidm-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina com benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 5H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,5 (bs, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5, 17,7 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,50-2,31 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

15 Exemplo 142

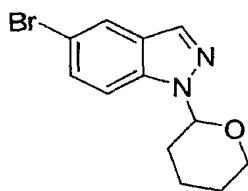


4-(4-(1-(4-Benzilpirrolidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina, Composto 5.002

Aplicação da sequência reacional descrita nos Exemplos 139 até 141, com a modificação de que 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila é substituto para 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila, propiciou o composto título.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 5H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 2,50-2,31 (m, 2H), 1,95 (bs, 1H), 1,70 (m, 1H).

Exemplo 143

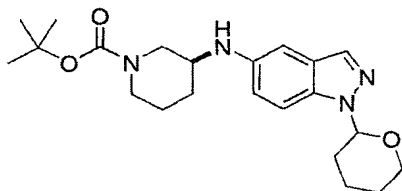


5-Bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 5-bromo-1H-indazol (25,00 g, 0,127 mol, 1,0 eq), e diclorometano (100 mL). À suspensão foi acrescentado
 5 dihidropirano (32,0 g, 0,381 mol, 3,0 eq) e uma quantidade catalítica de para-tolueno-sulfonato de piridínio (3,19 g, 0,0127 mol, 0,10 eq). A mistura foi agitada de um dia para o outro, e na manhã estava uma solução limpa. O cloreto de metileno foi lavado sequencialmente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, 10% ácido cítrico, e foi então evaporada. A cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com
 10 EtOAc/heptano, produziu o composto título como um líquido incolor (28,00 g, 79%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,8, 9,0$, 1H), 5,66 (dd, $J = 3,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 3H).

Exemplo 144



15 3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3S)-terbutila

Um frasco de fundo redondo de 500 mL com uma barra de agitação foi carregado com 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (28,0 g, 0,0996 mol, 1,00 eq), (S)-3-amino-Boc-piperidina (21,75 g, 0,109 mol, 1,09 eq), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (4,75
 20 g, 5,18 mmol, 0,052 eq), BINAP racêmico (7,44 g, 12,0 mmol, 0,12 eq), e terbutóxido de sódio (28,7 g, 0,299 mol, 3,00 eq). O frasco contendo os sólidos foi então evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes com desgaseificação. Piridina (200 mL) foi então acrescentado, e o frasco foi novamente purgado três vezes com vácuo e nitrogênio. A mistura escura esverdeada foi então agitada a 55°C de um dia para o outro sob uma
 25 atmosfera de nitrogênio. Na manhã, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com 250 mL EtOAc, lavada três vezes com porções de 250 mL de 10% NaHSO_4 , e a fase orgânica foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em tolueno e carregado por sobre uma coluna de sílica que havia sido empacotada com heptano. A coluna foi lavada com 5 volu-

mes de coluna de heptano, após o que o produto desejado foi eluído com EtO Ac/heptano, para proporcionar o composto título como uma espuma amarelo pálida (2,4 g, 81%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 8H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 145

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pipeiridin-1- carboxilato de (3*R*)-ter-butila

10 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (R)-3-amino-Boc-piperidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 146

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-ter-Butila

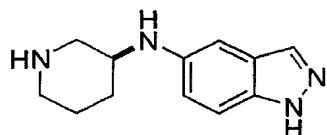
15 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (S)-3-amino-Boc- pirrolidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 147

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-ter-Butila

20 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (R)-3-amino-Boc-pirrolidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 148



Dicloridrato de (S)-*N*-(Piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3*S*)-ter-butila (32,4 g, 0,0809 mol, 1,00 eq) e EtOH (500 mL). À solução de etanol foi acrescentado 4N HCl em dioxano (40,0 mL, 160 mol, 2,0 eq), e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 h, produzindo uma solução marrom escura não homogênea. A solução foi então aquecida a 75 °C com um agitador mecânico e mantida nessa temperatura por 2 h, após o que ela foi resfriada até a temperatura ambiente. Uma grande quantidade de sólido branco fino foi observada se formar e foi coletada por filtração, e a torta do filtro foi lavada com acetato de isopropila (500 mL). O sólido foi secado em um forno de vácuo a 45 °C por 3 dias para produzir o composto título como um pó esbranquiçado (18,1 g, 77%).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz,

1H), 3,96 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Exemplo 149

Dicloridrato de (R)-N-(Piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 5 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplo 150

Dicloridrato de (S)-N-(Pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 10 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplo 151

Dicloridrato de (R)-N-(Pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 15 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplos 152 - 175

- 20 Reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 152 - 175:

Exemplo 152

N-(1-((1*H*-Indol-6-il)metil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.082

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,08 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 3,68-3,50 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 153

5-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-etinilfenol, Composto 1.083

Exemplo 154

- 30 3-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1-ol, Composto 1,084

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 3H).

- 35 Exemplo 155

N-(1-(3-(2-Aminoetoxy)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.085

Preparado por acoplamento com o aminoaldeído BOC-protetido, seguido por

desproteção utilizando o método do Exemplo 9.

Exemplo 156

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético acid, Composto 1.086

5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (bs, 2H), 4,32 (dd, $J = 12,9, 30,0$ Hz, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,00 (bs, 1H), 2,13 (bs, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (bs, 1H).

Exemplo 157

N-(1-(3-Amino-4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.089

10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,61 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 158

15 2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida, Composto 1.098

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,58 (bs, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,50 (dd, $J = 13,5, 23,7$ Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 159

20 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida, Composto 1.099

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,78 (bs, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 160 N-(1-((1H-Indol-5-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.100

30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,6 (bs, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

Exemplo 161

2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol, Composto 1.101

35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 1,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,23 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,95 (dd, $J = 12,9, 28,2$

Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 162

N-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-clorofenil)metanosulfonamida,

5 Composto 1.102

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

10 Exemplo 163

Ácido 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acético,

Composto 1.103

Preparado por acoplamento do correspondente éster de ter-butila, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

15 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 164

20 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)indolin-1-il)etanol, Composto 1.104

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

25 Exemplo 165

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acetamida,

Composto 1.105

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,96 (bs, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 166

N-(2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etil)acetamida,

Composto 1.111

35 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,75, 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 167

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetato de ter-butila,
Composto 1.112

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (s, 1H),
5 7,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,63 (m, 3H),
2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) 1,45 (s, 9H).

Exemplo 168

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol, Composto
1.114

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 6,81 (d,
J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,61 (m,
2H), 3,57 (bs, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 169

Ácido 2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético,
15 Composto 1.119

Preparado por desproteção de Composto 1.112 utilizando o método do Exemplo 4.

Exemplo 170

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida, Composto
1.120

20 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7,2 Hz,
2H), 6,91 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,2
Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 1H),
1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 171

25 N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-N- metilmetanosulfonamida,
Composto 1.121

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 4H), 6,91
(dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (d, J =
10,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m,
30 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 172

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzil)acetamida, Composto
1.122

35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,15 (d, J = 6,9 Hz,
1H), 6,82 (m, 2H), 5,70 (bs, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5,
27,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 173

2-(3-((4-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.130

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,3-2,00 (m, 4H), 1,76-1,50 (m, 2H).

5 Exemplo 174

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.087

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 2,1 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 10 1H), 3,63 (dd, J = 13,5, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 175

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1,088

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 15 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplos 176 - 197

Reação de dicloridrato de (R)-N-(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidret pode 20 sódio foi usado como o redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 176 - 197:

Exemplo 176

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.092

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 25 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 177

(R)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

30 Composto 1.093

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, J = 10,8, 35,1 35 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

Exemplo 178

(R)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida, Composto 1.106

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m,

2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,23 (bs, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 179

5 (R)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol,

Composto 1.108

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (m, 1H) 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

10 Exemplo 180

(R)-N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.110

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 181

15 (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.115

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,10 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

20 Exemplo 182

(R)-1-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol,

Composto 1.116

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 183

(R)-3-(3-(((S)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.117

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 30 3H), 4,10 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 184

(R)-1-(3-(((S)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol,

Composto 1.118

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 35 3H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 185

(R)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 1.123

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (dd, J = 13,5, 38,1 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 186

Ácido (R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético,

10 Composto 1.125

Preparado por acoplamento de te corresponding ter-butil ester, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (bs, 2H), 4,32 (dd, J = 12,9, 30,0 Hz, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,00 (bs, 1H), 2,13 (bs, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (bs, 1H).

Exemplo 187

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-N-(piridnil-3-il)acetamida, Composto 1.126

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 5,40 (bs, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5, 21,0 Hz, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 188

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)phenoxi)-1-morfolinoetanona,

25 Composto 1.127

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 5,40 (bs, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,62 (bs, 9H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 189

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona, Composto 1.128

Exemplo 190

(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)metilfosfonato de (R)-dietila, Composto 1.129

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (m, 4H) 3,59 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H) 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Exemplo 191

(R)-N-(1-(Benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.131

Exemplo 192

(R)-N-(1-(4-Clorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.132

5

Exemplo 193

(R)-N-(1-(4-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.133

Exemplo 194

(R)-N-(1-(4-Bromobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.134

Exemplo 195

10

(R)-N-(1-(4-Etilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.136

Exemplo 196

(R)-N-(1-(2,4-Dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.137

Exemplo 197

(R)-N-(1-(Benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto

15 1.138

Exemplos 198 - 204

Reação de dicloridrato de (S)-N-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoborodireto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 198 - 204:

20

Exemplo 198

(S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.075

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

25

Exemplo 199

(S)-2-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.090

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

30

Exemplo 200

(R)-N-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.091

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, J = 10,8, 35,1 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

35

Exemplo 201

(S)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acetamida,

Composto 1.107

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,23 (bs, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 202

(S)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)etanol,

Composto 1.109

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Exemplo 203

(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.113

Exemplo 204

(S)-*N*-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 1.124

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (dd, J = 13,5, 38,1 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplos 205 - 206

Reação de dicloridrato de (R)-*N*-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidreto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 205 - 204:

Exemplo 206

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto

1.096

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 206

(R)-*N*-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

Composto 1.097

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H),

7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 2,1$ 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,5$, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplos 207 - 208

- 5 Reação de dicloridrato de (S)-N-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidreto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 207 - 208:

Exemplo 207

- 10 (S)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.094
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 208

- 15 (S)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.095
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 2,1$ 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,5$, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 209

2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.042

Reação de N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com 3-(2- hidroxietoxi)benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,1$, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 3,6$, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

- 30 Exemplos 210 - 211

Reação de (R)-N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 210 - 211:

Exemplo 210

- 35 (R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 2.033
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),

5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 35,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 211

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.034

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 38,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,12 (bs, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 212 - 214

Reação de (S)-N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 212 - 214:

Exemplo 212

(S)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.036

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 38,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,12 (bs, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 213

(S)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 2.037

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 35,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 214 - 220

Reação de (R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 214- 220:

Exemplo 214

(R)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.026

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 215

(R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

Composto 2.038

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,89-2,72 (m, 3H),
5 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 216

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.039

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H),
10 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 217

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida, Composto
15 2.040

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,1, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H),
6,91 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (m, 1H),
2,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

Exemplo 218

(R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 2.041

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
25 4,67 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 21,6 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 219

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)-1- morfolinoetanona,
Composto 2.043

30 Exemplo 220

Ácido (R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acético,

Composto 2.044

Preparado por acoplamento do composto éster, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

35 Exemplos 220 - 222

Reação de (S)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 220 - 222:

Exemplo 221

(S)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.032

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 222

10 (S)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metano-sulfonamida, Composto 2.035

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,89-2,72 (m, 3H), 15 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 223

Ensaio de Inibição da Rho quinase

Inibição da atividade de ROCK2 foi determinada utilizando o IMAP™ Screening Express Kit (Molecular Devices product number #8073). ROCK2 kinase (UpstateChemicon #14-451) e substrato peptídeo marcado com fluoresceína FI-AKRRRLSSLRA (Molecular Devices product number R7184) foi pré-incubado com o composto de teste por 5 minutos em tampão contendo 10 mM Tris-HCl pH 7,2, 10 mM MgCl₂, e 0,1% BSA. Em seguida da pré-incubação, 10 μM ATP foi acrescentado para iniciar reação. Após 60 minutos na temperatura ambiente, solução ligante da Molecular Devices IMAP™ foi acrescentada para 25 ligar o substrato fosforilado. Após 30 minutos de incubação em presença de microesferas de IMAP™ a polarização da fluorescência foi lida e a relação foi registrada como mP. Os resultados da IC₅₀ foram calculados utilizando o software Prism da Graphpad.

Esse ensaio demonstra a capacidade de um composto em inibir ROCK2 em um ensaio in vitro utilizando a enzima isolada. Muitos dos compostos estudados inibiram ROCK2 30 com uma IC₅₀ abaixo de 10 μM, muitas dessas inibições abaixo de 1 μM. Os compostos mais potentes nesse ensaio apresentaram valores IC₅₀ abaixo de 250 nM. Compostos possuindo valores IC₅₀ de ROCK2 da ordem de 2 μM ou abaixo têm se mostrado possuir eficácia em numerosos estudos utilizando modelos in vivo nos processos de doença descritos nesse pedido, especificamente em modelos de elevados IOP e glaucoma. Ver Tian et al., Arch. 35 Ophtalmol. 116: 633-643, 1998; Tian et al., Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 40: 239-242, 1999; Tian, et al., Exp. Eye Res. 68: 649-655; 1999; Sabanay, et al., Arch. Ophtalmol. 118: 955-962, 2000; Volberg, et al., Cell Motil. Cytoskel. 29: 321-338, 1994; Tian, et al., Exp. Eye Res.

71: 551-566, 2000; Tokushige, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. ScL. 48: 3216-3222, 2007; Honjo, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. ScL 42: 137-144, 2001.

Tabela II.

Dados de Ensaio Rho quinase

Composto	IC ₅₀ ROCK, nM
1.001	358
1.002	1.230
1.003	6.190
1.004	254
1.005	2.290
1.006	2.750
1.007	3.440
1.008	65,8
1.009	1.610
1.010	2.800
1.011	12.200
1.012	12.200
1.013	3.660
1.014	4.690
1.015	9.980
1.016	135
1.017	215
1.018	2.410
1.019	13.400
1.020	251
1.021	553
1.022	1.610
1.023	334
1.024	107
1.025	588
1.026	2.130
1.027	6.600
1.028	1.310
1.029	11.700
1.031	1.750
1.032	1.940

1.033	86,9
1.034	69,1
1.035	208
1.036	1.020
1.037	69,5
1.038	2.760
1.039	328
1.040	144
1.041	137
1.042	4.400
1.043	11.700
1.044	6.510
1.045	586
1.046	156
1.047	57,0
1.048	721
1.049	604
1.050	1.040
1.051	62,6
1.052	15,3
1.053	189
1.054	132
1.055	472
1.056	435
1.057	194
1.058	47,5
1.059	32,0
1.060	87,2
1.061	282
1.062	155
1.063	223
1.064	165
1.065	326
1.066	232
1.067	1.850
1.068	660

1.069	6.050
1.070	6.680
1.071	5.590
1.072	58,5
1.073	111
1.074	71,6
1.075	74,5
1.076	111
1.077	53,1
1.078	63,1
1.079	102
1.080	162
1.081	30,1
1.082	30,4
1.083	7.310
1.084	274
1.085	1,680
1.086	310
1.087	280
1.088	651
1.089	29,4
1.090	354
1.091	49,4
1.092	406
1.093	101
1.094	466
1.095	647
1.096	1.300
1.097	276
1.098	250
1.099	25,8
1.100	45,9
1.101	68,5
1.102	34,3
1.104	107
1.105	172

1.106	69,2
1.107	148
1.108	367
1.109	242
1.111	591
1.112	2.030
1.113	859
1.114	1.490
1.115	555
1.116	862
1.117	323
1.118	1.400
1.119	3.630
1.120	109
1.121	578
1.122	254
1.123	135
1.124	59,2
1.125	879
1.130	2.710
2.001	98,8
2.002	2.580
2.003	5.720
2.004	3.710
2.005	1.780
2.006	73,9
2.007	3.620
2.008	3.650
2.009	368
2.010	1.240
2.011	4.090
2.012	14.900
2.013	1.490
2.014	1.670
2.015	4.190
2.016	716

2.017	322
2.018	632
2.019	4.080
2.020	820
2.021	1.900
2.022	311
2.023	15.700
2.024	8.920
2.025	29,9
2.026	6.330
2.027	120
2.028	789
2.029	3.140
2.030	2.460
2.031	87,1
2.032	5.330
2.033	3.060
2.034	4.010
2.035	3.240
2.036	160
2.037	3.060
2.038	112
2.039	101
2.040	273
2.041	168
2.043	383
2.044	433

Exemplo 224

Ensaio de Morfologia de Células NIH/3T3

Células NIH/3T3 foram desenvolvidas em DMEM-H contendo glutamina e soro bovino 10% Colorado. As células foram submetidas a passagens de regularização antes de atingirem confluência. Dezoito a 24 horas antes do experimento, as células foram dispostas por sobre placas com 24 cavas de fundo redondo revestidas com Poli-1-Lysina. No dia do experimento, o meio de cultura celular foi removido e foi substituído com o mesmo meio contendo de 10 nM a 25 μ M do composto de teste, e as células foram incubadas por 60 minutos at 37 °C. O meio de cultura foi em seguida removido e as células foram lavadas com PBS

morno e fixadas por 10 minutos com paraformaldeído 4% morno. As células foram permeabilizadas com 0,5% Triton-X, marcadas com ftaloidina conjugada a TRITC e imageadas utilizando um microscópio epifluorescente Nikon Eclipse E600 para determinar o grau de ruptura actina. Os resultados foram expressos como uma pontuação numérica indicando o grau de ruptura observado da actina citoesquelética na concentração de teste, variando de 0 (sem efeito) a 4 (ruptura completa), e tiveram a média de pelo menos 2 determinações.

A totalidade dos compostos testados apresentou atividade mensurável no ensaio de morfologia celular, com muitos dos compostos proporcionando substanciais efeitos na actina citoesquelética na concentração de teste (pontuação de 2 a 1 μ M). O ensaio demonstra que a atividade de inibição *in vitro* de ROCK do composto pode se manifestar propriamente nas alterações de morfologia, tal como desmontagem e alteração da fibra com estresse actina nas aderências focais em células de contato levando a inibição da contração celular conduzida por actomiosina. Essas alterações morfológicas são consideradas proporcionar a base para os benéficos efeitos farmacológicos procurados no contexto dos processos de doença descritos nesse pedido, especificamente no rebaixamento da elevada IOP em olhos hipertensos por meio do aumentado efluxo através da rede trabecular.

Tabela II

Dados de Ensaio de Morfologia Celular

Composto	Pontuação da célula a 1 μ M
1.002	1,4
1.004	1,8
1.005	1,3
1.006	2
1.008	2
1.024	2,4
1.025	2
1.034	2
1.039	2
1.041	2,5
1.046	2,5
1.048	1,5
1.051	2,5
1.052	2,8
1.062	2,3
1.066	2
2.002	1,8
2.006	2,8

2.008	1
2.016	1,8
2.017	2
2.018	1,8
2.026	2

Exemplo 225

Ensaio Farmacocinéticos Oculares

O fluido intraocular (humor aquoso) foi coletado de coelhos brancos New Zealand para determinar as farmacocinéticas corneais e da câmara anterior de formulações contendo os Compostos 1.008, 1.039, e 1.051. Cada animal foi submetido a dose bilateralmente com 2 X 10 μ l de 25 mM de cada composto de teste (em solução 10 mM de salino tamponado em acetato, 0,01% cloreto de benzalcônio, 0,05% EDTA, pH 4,5) ou com veículo. Durante a instilação, as pálpebras superior e inferior foram imobilizadas e o composto foi administrado ao aspecto superior do globo deixando fluir através da superfície ocular. Em seguida da instilação, o ato de piscar os olhos foi impedido por 30 segundos. O humor aquoso foi coletado de 30 minutos a 8 horas em seguida da instilação tópica utilizando uma agulha calibre 30 inserida proximal ao limbo escleral corneal. Em seguida, 30 μ L do humor aquoso foi aspirado utilizando uma seringa de 300 μ L. Amostras do humor aquoso foram ensaiadas quanto à concentração do composto de teste utilizando sistema de ensaio LC/MS/MS. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com ao Protocolo ARVO quanto ao uso de animais em pesquisas óticas e de visão e de acordo com as normas do National Institutes of Health. Os resultados das concentrações observadas do humor aquoso com referência aos compostos de teste a 0,5, 2, e 4 horas após instilação nos olhos do animal são mostradas na Figura 1.

Esse ensaio farmacocinético mostra que os compostos da invenção quando dosados topicamente são capazes de penetrar o olho e conseguir concentrações adequadas no humor aquoso adequadas para proporcionar substancial inibição de ROCK sob o ponto de vista da ação, isto é, concentrações na ou acima da IC₅₀ do composto ROCK em questão. Adicionalmente, mostra-se que esses compostos podem apresentar diferentes perfis farmacocinéticos em dosagem oculares tópicas, com alguns compostos mostrando uma presença mais prolongada, enquanto que outros penetram rapidamente ao interior do olho e são prontamente limpos do humor aquoso.

Exemplo 226

Ensaio farmacodinâmico da Pressão Intraocular

Macacos cinomolgus adultos de ambos os sexos foram estudados. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com o Protocolo ARVO quanto ao uso de animais em

pesquisas óticas e de visão e de acordo com as normas do National Institutes of Health.

Antes da inclusão do estudo um oftalmologista treinado realizou um exame de luz de fenda para examinar a integridade do epitélio e do endotéio da córnea, presença de “flare” ou células na AC, e a claridade das lentes. Todos os animais estavam livres de anormalidades oculares quando estudados.

Em seguida das medições das bases de referência de IOP, formulações recém preparadas contendo veículo (solução 10 mM de salino tamponado em acetato, 0,01% cloreto de benzalcônio e 0,05% EDTA, pH 4,5) e um dos compostos 1.008 (2,8 mM), 1.039 (7,1 mM), 1.051 (1,4 mM), 1.074 (2,8 mM), 1.123 (2,8 mM), 2.038 (2,8 mM), ou 2.039 (2,8 mM), ou veículo sozinho foram administrados topicamente à parte central da córnea de animais deitados como duas gotas de 20 μ L em intervalos de 30 segundos, impedindo o piscar dos olhos entre as gotas. Os animais foram tratados duas vezes ao dia durante 3,5 dias às 8:00 h e às 16:00 h. Em seguida da administração, a IOP foi medida a cada hora durante 6 horas utilizando um tonômetro aplanado de pequeno campo Goldmann. Exames de luz de fenda foram conduzidos em 3 e 6 horas. A pressão intraocular de animais após tratamento com os compostos ou veículos de teste no dia 1 e dia 4 da hora 0 até a hora 6 é mostrada na Figura 2.

Esse ensaio farmacodinâmico mostra que os compostos da invenção são capazes de conseguir reduções significativas na pressão intraocular quando dosados topicamente em primatas normotensivos. Ele também mostra que esses compostos são bem tolerados na superfície ocular quando dosados em um modo terapêuticamente relacionada. A redução na pressão intraocular desse modo é o objetivo primário da presente terapia do glaucoma. O ensaio descrito aqui é o método mais amplamente aceito para a avaliação pré-clínica de agentes de rebaixamento da pressão intraocular.

A invenção, e o modo e processo de produção e utilização dela, são agora descritos em tais termos amplos, claros e concisos, de modo a permitir a qualquer pessoa usualmente versada na técnica pertinente a fazer uso da mesma. É para ser entendido que o mencionado até agora descreve as modalidades preferidas da invenção e que modificações podem ser feitas nela sem se afastar do escopo da presente invenção como apresentado pelas reivindicações. Para esclarecer particularmente os pontos distintivos desse assunto com respeito à invenção, as reivindicações apresentadas adiante concluem essa especificação.

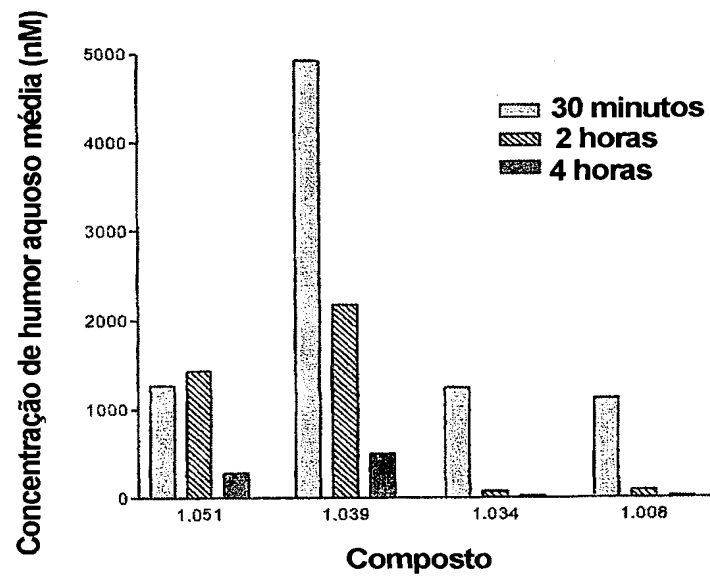


FIG. 1

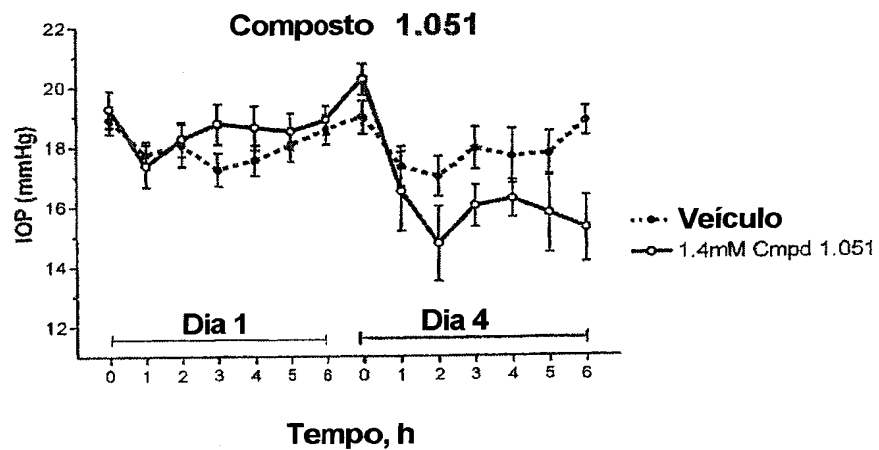
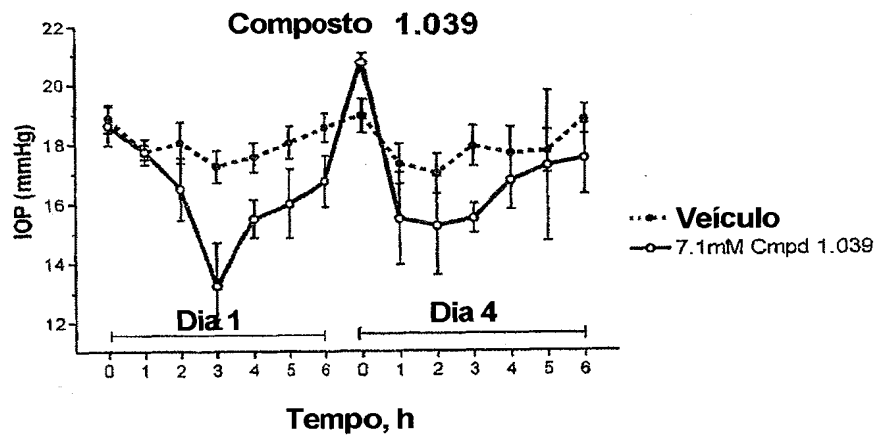
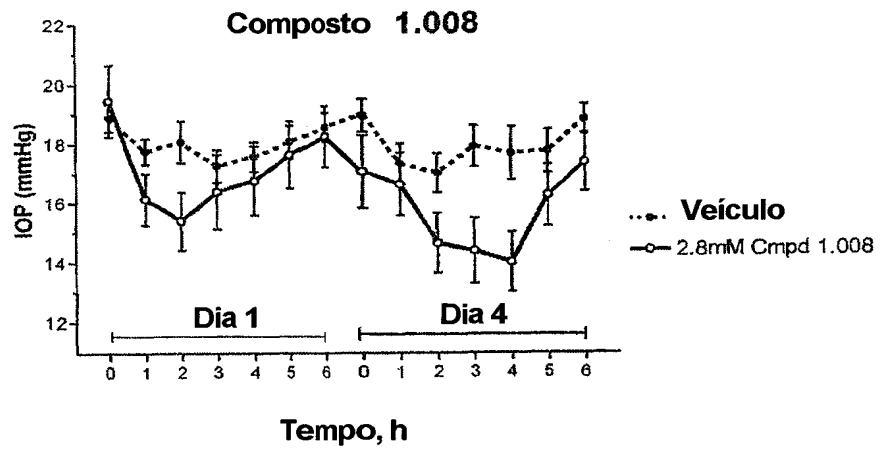


FIG. 2-1

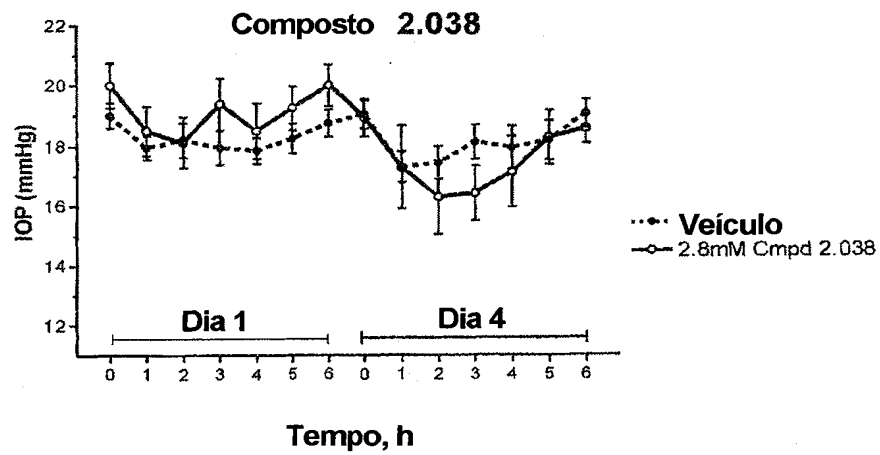
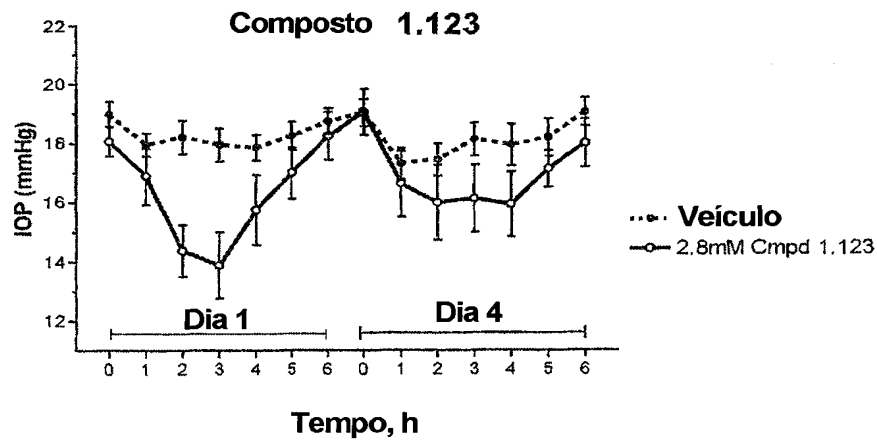
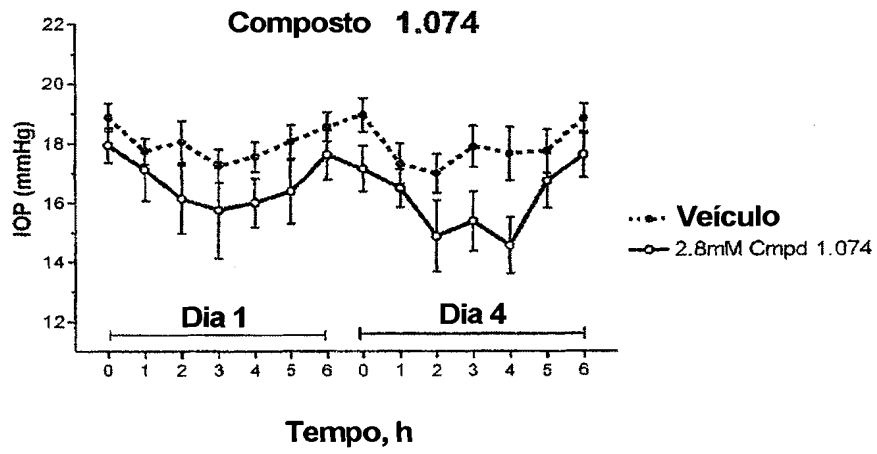


FIG. 2-2

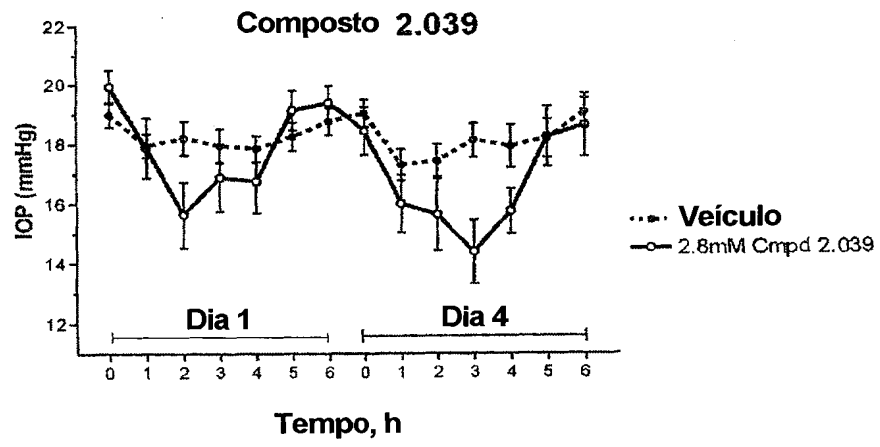


FIG. 2-3

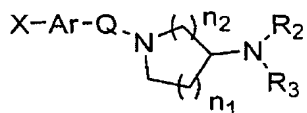
RESUMO

“COMPOSTOS CITOESQUELETAIS ATIVOS INIBIDORES DE RHO QUINASE, COMPOSIÇÃO E USO”

A presente invenção está direcionada a compostos citoesqueletais sintéticos ativos
5 que são inibidores da proteína quinase rho-associadas. A presente invenção está também
direcionada a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e um veículo
farmaceuticamente aceitável. A invenção está adicionalmente direcionada a um método de
prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a reorganização citoesqueletal. Em
10 uma modalidade da invenção, o método trata a aumentada pressão intraocular, tal como
glaucoma primário de ângulo aberto. O método compreende administrar a um indivíduo uma
quantidade terapeuticamente eficaz de um composto citoesqueletal ativo de fórmula I ou
Fórmula II, em que a referida quantidade é eficaz para influenciar as interações actomiosina,
por exemplo, mediante levar à relaxação celular e alterações nas aderências célula-
substrato.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de Fórmula II:



em que:

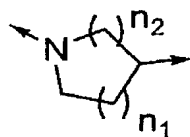
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

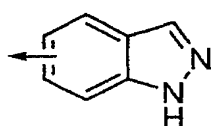
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por

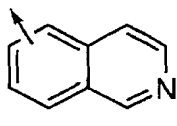


está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é R₂₋₁ ou R₂₋₂, opcionalmente substituídos:



R₂ - 1



R₂ - 2

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar

e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende OR₈, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OCC(=O)NR₈R₉, e NR₈C(=O)NR₉R₁₀,

R₃-R₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R₈ é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR₁₁, NR₁₁R₁₂, NO₂, SR₁₁, SOR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₁R₁₂, NR₁₁SO₂R₁₂, OCF₃, CONR₁₁R₁₂, NR₁₁C(O)R₁₂, NR₁₁C(O)OR₁₂, OC(O)NR₁₁R₁₂, e NRNC(=O)NR₁₂R₁₃;

R₉ e R₁₀ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil,

cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $OC(O)NR_{14}R_{15}$, e $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇ para formar um anel;

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo;

com a primeira condição de que se X for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então X contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se X for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então X contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se X estiver conectado a Ar por uma ligação -SO₂-, então R_2 não é R_2-2 substituído por nitrogênio ou oxigênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que Q é CH₂, e R₃ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que n_1 é 1 ou 2 e n_2 é 1.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 - R_7 são H.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_8 é H, alquil, arilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, ou heterociclo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

Composto 2.039, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.001, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.002, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.004, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; composto 1.005, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.038, que é 4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-

“COMPOSTOS CITOESQUELETAIS ATIVOS INIBIDORES DE RHO QUINASE, COMPOSIÇÃO E USO”

Campo Técnico

Essa invenção está relacionada a compostos sintéticos citoesqueletais ativos, tal como compostos inibidores de quinase rho-associadas (ROCK), e aos métodos de produzir tais compostos. A invenção também está relacionada a utilização de tais compostos na prevenção ou tratamento de doenças ou distúrbios que sejam influenciados ou que possam ser ajudados pela alteração da integridade ou rearranjo citoesqueletal, incluindo, mas não exclusivo de interações actomiosina, aperto juncional e complexos de adesão focal, por exemplo, no tratamento de distúrbios em que a pressão intraocular é elevada, tal como glaucoma primário de ângulo aberto.

Fundamentos da Invenção

Glaucoma é uma doença oftálmica que leva a defeito visual irreversível. Ela é a quarta causa mais comum de cegueira e a segunda causa mais comum de perda visual nos Estados Unidos, e a causa mais comum da perda visual irreversível na população de afro-americanos. De modo geral, a doença é caracterizada por uma progressiva neuropatia ótica provocada pelo menos em parte pelos efeitos deletérios resultantes da aumentada pressão intraocular. Em indivíduos normais, as pressões intraoculares variam na faixa de 12 a 20 mm Hg, ficando na média de aproximadamente 16 mm Hg. Todavia, em indivíduos que sofrem de glaucoma primário de ângulo aberto, as pressões intraoculares geralmente sobem acima de 22 a 30 mm Hg. Em glaucoma agudo ou de fechamento de ângulo, a pressão intraocular pode atingir valores de 70 mm Hg levando à cegueira em apenas uns poucos dias. De modo curioso, a perda da visão pode resultar de pressões intraoculares estatisticamente normais em indivíduos com olhos não usualmente sensíveis a pressão; uma condição conhecida como glaucoma normotensivo. [Ver, por exemplo, P. L. Kaufman e T. W. Mittag, "Medical Therapy Of Glaucoma," Ch. 9, Sec. II (pp. 9,7-9,30) In P. L. Kaufman e T. W. Mittag (eds.): Glaucoma (Vol. 7 of S. M. Podos e M. Yanoff (eds): Textbook of Ophtalmology Series). London, Mosby-Year Book Europe Ltd. (1994); A. C. Guyton, Textbook of Medical Physiology (W. B. Saunders Co., Sixt Ed.), pp. 386-89 (1981)]. Glaucoma de ângulo aberto constitui aproximadamente 90% da totalidade dos glaucomas primários sendo caracterizado por resistência anormalmente alta à drenagem do fluido (humor aquoso) proveniente do olho. A resistência normal é requerida para manter uma pressão intraocular suficiente para manter a forma do olho quanto a integridade ótica. Essa resistência é provida pela rede trabecular, um complexo tecido multilaminar que consiste de células especializadas com uma densa rede citoesqueletal actomiosina, feixes colagenosos e matriz extracelular. A resistência da rede trabecular normalmente é tal que a pressão intraocular é de aproximadamente 16 mm Hg, uma pressão na qual o humor aquoso deixa o olho na mesma velocidade na

qual ele é produzido (2,5 μ L/minuto). No olho glaucomatoso, a velocidade da produção do humor aquoso permanece constante, embora seja a resistência aumentada à saída de fluxo que seja responsável pela elevada pressão intraocular.

Tratamentos típicos para glaucoma compreendem uma variedade de abordagens farmacêuticas para reduzir a pressão intraocular (IOP), cada uma com suas desvantagens. Bloqueadores beta e inibidores da anidrase carbônica reduzem a produção do humor aquoso, que é necessário para nutrir as lentes avasculares e as células endoteliais da córnea, e as prostaglandinas influenciam a rota de saída de fluxo uveascleral, que concorre com apenas 10% da facilitação total da saída de fluxo. Não existe até o momento agentes terapêuticos comercialmente aprovados que atuem diretamente na rede trabecular, o sítio de drenagem do humor aquoso onde a aumentada resistência à saída de fluxo do humor aquoso é responsável pela elevada IOP (pressão intraocular - intraocular pressure). Portanto, permanece uma necessidade médica quanto a aprimoradas medicações de rebaixamento da IOP que tenham por alvo essa estrutura. Agentes farmacológicos que têm por alvo a rede trabecular podem proporcionar alívio a um número significativo de pacientes que não respondam adequadamente aos usuais medicamentos de rebaixamento da IOP e/ou que não possam tolerar os efeitos colaterais associados com esses agentes. Adicionalmente, essas moléculas podem se mostrar benéficas como terapia adjunta com outras classes de medicações de rebaixamento da IOP.

As Patentes U.S. Nos. 6.586.425, 6.110.912, e 5.798.380 revelam um método para o tratamento de glaucoma utilizando compostos que influenciam a integridade do filamento do olho para melhorar a saída de fluxo do humor aquoso. Essas patentes também revelam especificamente inibidores quinase bem como latrunculin-A, latrunculin-B, swinholide-A, e jasplakinolide, que provocam uma perturbação da actina citoesquelética e complexos de aperto juncional na rede trabecular ou a modulação de suas interações com a membrana subjacente. A perturbação citoesquelética e as adesões associadas reduzem a resistência do fluxo do humor aquoso através da rede trabecular e reduz desse modo a pressão intraocular.

A cicatrização de ferimentos é uma outra abordagem em que essas classes de moléculas pode ajudar na modulação da IOP. A trabeculotomia é a forma mais comum de cirurgia de filtração de glaucoma e permanece a terapia de primeira linha quanto a redução cirúrgica da pressão intraocular farmacologicamente não controlada no glaucoma primário de ângulo aberto. Esse procedimento estabelece uma fístula límbica através da qual o humor aquoso drena para dentro do espaço subconjuntivo estabelecendo uma vesícula filtrante para rebaixar a pressão intraocular. O sucesso do procedimento é altamente dependente da modulação/inibição farmacológica da cicatrização do ferimento.

Um principal avanço no gerenciamento cirúrgico do glaucoma tem sido o uso de an-

timetabolitos para prevenir a formação de cicatriz após a cirurgia de filtração do glaucoma. A formação de cicatriz pós-operatória da vesícula filtrante é o fator mais crucial na determinação da resposta de curto e longo prazo das modernas cirurgias de filtração de glaucoma. Os antimetabolitos mitomycin C (MMC) e 5- fluorouracil (5-FU) são amplamente usados para suprimir a formação de cicatriz e desse modo a falha da vesícula filtrante. Em um amplo estudo retrospectivo, a trabeculotomia realizada de modo convencional tem mostrado uma taxa de falha de até 30% dentro de 3 meses após a cirurgia. Para reduzir a incidência dessa complicação prejudicial, diversos métodos têm sido investigados a fim de evitar a formação de cicatriz da vesícula filtrante, lidando principalmente com a aplicação intra-operativa ou pós-operativa de fármacos antimetabólicos. Independentemente de seus positivos efeitos de longo prazo na filtração prolongada, a aplicação de fármacos citotóxicos a um olho aberto cirurgicamente aumenta a incidência de graves complicações tal como aumentos concomitantes de complicações ameaçadoras para a visão. MMC apresenta uma alta incidência de graves complicações pós-operatórias, como o faz 5-FU; embora seus efeitos colaterais influenciem principalmente o epitélio corneal seu uso clínico está limitado por intensa dor e desconforto ao paciente. Não foi estabelecido um método suficiente para conseguir satisfazer resultados cirúrgicos pós-operatórios de longo prazo ou sem efeitos colaterais ao paciente.

Existe uma necessidade quanto a compostos citoesqueléticos ativos eficazes de baixo custo para tratar glaucoma, para modular a cicatrização do ferimento após a trabeculotomia, e para tratar outras doenças ou distúrbios que sejam influenciados pela integridade da actina citoesquelética. Existe uma necessidade quanto a novos compostos citoesqueléticos ativos que possam ser obtidos utilizando procedimentos práticos de síntese.

Sumário da Invenção

A presente invenção está direcionada a compostos de Fórmula I e Fórmula II, que são inibidores da rho quinase. A presente invenção também está direcionada a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção está também direcionada a um método de prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a relaxação e/ou alterações celulares nas adesões ao substrato celular. A invenção proporciona um método de reduzir a pressão intraocular, incluindo tratamento de glaucoma tal como glaucoma primário de ângulo aberto; um método de tratar a constrição do campo visual; um método de inibir a formação de cicatriz do ferimento após trabeculotomia; um método de tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraoculares; um método de inibir a angiogênese; um método de modular o transporte de fluido na superfície ocular; um método de controlar o vasoespasmo; um método aumentar a perfusão tecidual; um método de neuroproteção; e um método de vasoproteção relativamente a agentes aterogê-

nicos.

Os métodos compreendem as etapas de identificar um indivíduo com necessidade de tratamento, e administrar ao indivíduo um composto de fórmula I ou Fórmula II, numa quantidade eficaz para alterar a actina citoesqueletal, tal como mediante inibir interações actomiosinas.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1 mostra as concentrações de humor aquoso observadas dos compostos de teste a 0,5, 2, e 4 horas após instilação dos compostos nos olhos do animal. A Figura 2 (2-1 a 2-4) mostra a pressão intraocular de animais após tratamento com os compostos de teste ou veículo.

Descrição Detalhada da Invenção

Inibidores ROCK impactam diversas funções fisiológicas associadas com o rearranjo citoesqueletal que leva a alterações na morfologia celular, contratilidade celular, motilidade celular e citocinese. Eles desempenham um papel importante na modulação da adesão focal e estresse na formação fibrosa nas células da rede trabecular que expressam uma densa rede citoesqueletal dinâmica. Desse modo, a alteração da contratilidade dessas células leva a expansão da drenagem superficial da rede trabecular e do canal de Schlemm. Adicionalmente, a perda das adesões célula-substrato podem influenciar o fluxo do fluido paracelular através do canal de Schlemm ou alterar a rota de fluxo do fluido através do tecido canalicular adjacente da rede trabecular. Ambos são provavelmente a base para o efeito de rebaixamento da pressão intraocular dos inibidores de ROCK.

Os inventores da presente invenção descobriram compostos que são agentes citoesqueletais ativos, os quais modificam a contratilidade celular, interações célula-célula e célula-substrato, por exemplo mediante inibir interações actomiosina. Esse compostos contém características estruturais que os tornam adequados para uso como agentes terapêuticos, especialmente para uso em formulações tópicas, por exemplo, para uso no tratamento de distúrbios oftálmicos. As estruturas descritas aqui proporcionam novos compostos com utilidade terapêutica.

Definições

Quando presente, a menos que de outro modo especificado, os termos apresentados a seguir são definidos de modo geral como, mas não limitado a, aos seguintes:

Substituintes halo são tomados a partir de flúor, cloro, bromo e iodo.

"Alquil" se refere a grupos de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada, mais preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, e muito preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

"Alquenil" se refere a grupos de 2 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma dupla ligação mas opcionalmente contendo

mais que uma dupla ligação.

"Alquilil" se refere a grupos de 2 a 12 átomos de carbono inclusive, de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma tripla ligação mas opcionalmente contendo mais que uma tripla ligação, e adicionalmente opcionalmente contendo uma ou mais frações ligadas por ligação dupla.

"Alcóxi" se refere ao grupo alquil-O- em que o grupo alquil é como definido acima incluindo grupos alquil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Alquenoxi" se refere ao grupo alquenil-O- em que o grupo alquenil é como definido acima incluindo grupos alquenil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Alquinoxil" se refere ao grupo alquilil-O- em que o grupo alquilil é como definido acima incluindo grupos alquilil opcionalmente substituídos como também definido acima.

"Aril" se refere a um grupo carboxílico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono inclusive possuindo um anel único (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil o antril). Arilas preferidas incluem fenil, naftil e semelhantes.

"Arilalquil" se refere a grupos aril-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril. Tais grupos arilalquil são exemplificados por benzil, fenetil e semelhantes.

"Arilalquenil" se refere a grupos aril-alquenil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono na fração alquenil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril moi-

ti. "Arilalquilil" se refere a grupos aril-alquilil, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquilil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração aril.

"Cicloalquil" se refere a grupos alquil cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono inclusive possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados que podem estar opcionalmente substituídos com de 1 a 3 grupos alquil. Tais grupos cicloalquil incluem, a título de exemplo, estruturas de anel único tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil, 1-metilciclopropil, 2-metilciclopentil, 2-metilciclooctil, e semelhantes, ou estruturas de anéis múltiplos tal como adamantil, e semelhantes.

"Cicloalquenil" se refere a grupos alquenil cíclicos de 4 a 12 átomos de carbono inclusive possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados e pelo menos um ponto de insaturação interna, que podem estar opcionalmente substituídos com de 1 a 3 grupos alquil. Exemplos de adequados grupos cicloalquenil incluem, por exemplo, ciclobut-2-enil, ciclopent-3-enil, ciclooct-3-enil e semelhantes.

"Cicloalquilalquil" se refere a grupos cicloalquil-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquil são exemplificados por ciclopropilmetil,

ciclohexiletil e semelhantes.

"Cicloalquilalquenil" se refere a grupos alquenil cíclicos, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquenil são exemplificados por cicloexile-
5 tenil e semelhantes.

"Cicloalquilalquinil" se refere a grupos cicloalquil-alquinil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos de carbono inclusive na fração cicloalquil. Tais grupos cicloalquilalquinil são exemplificados por ciclopropil-
10 letinil e semelhantes.

"Heteroaril" se refere a um grupo heterocíclico aromático monovalente de 1 a 10 átomos de carbono inclusive e 1 a 4 heteroátomos inclusive selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre dentro do anel. Tais grupos heteroaril podem ter um anel único (por exemplo, piridil ou furil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolizinil ou benzotienil).

"Heteroarilalquil" se refere a grupos heteroarilalquil possuindo preferivelmente de 1
15 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril. Tais grupos heteroarilalquil são exemplificados por piridilmetil e semelhantes.

"Heteroarilalquenil" se refere a grupos heteroaril-alquenil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril.

"Heteroarilalquinil" se refere a grupos heteroaril-alquinil possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heteroaril.
20

"Heterociclo" se refere a um grupo saturado ou insaturado possuindo um único anel ou múltiplos anéis condensados, de 1 a 8 átomos de carbono inclusive e de 1 a 4 heteroátomos inclusive selecionados de nitrogênio, enxofre ou oxigênio dentro do anel. Tais grupos heterocíclicos podem ter um anel único (por exemplo, piperidinil ou tetraidrofuril) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolinil, dihidrobenzofuran ou quinuclidinil). Heterociclos preferidos incluem piperidinil, pirrolidinil e tetraidrofuril.
25

"Heterociclo-alquil" se refere a grupos heterociclo-alquil possuindo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquila e de 6 a 10 átomos inclusive in te heterociclo moiety. Tais grupos heterociclo-alquil são exemplificados por morfolino-etil, pirrolidinilmetil, e semelhantes.
30

"Heterociclo-alquenil" se refere a heterociclo -alquenil- groups possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquenil e de 6 a 10 átomos inclusive na fração heterociclo.
35

"Heterociclo-alquinil" se refere a grupos heterociclo-alquinil, possuindo preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono inclusive na fração alquinil e de 6 a 10 átomos inclusive

na fração heterociclo. Exemplos de heterociclos e heteroarilas incluem, mas não estão limitados a, furan, tiofeno, tiazol, oxazol, pirrole, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, indole, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, phtalazina, naphtilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, indoline e semelhantes.

A menos que de outro modo especificado, as posições ocupadas por hidrogênio nos grupos mencionados podem estar adicionalmente substituídas com substituintes exemplificados por, mas não limitado a, hidroxil, oxo, nitro, metoxil, etoxil, alcóxil, alcóxil substituído, trifluorometoxil, haloalcóxil, fluoro, cloro, bromo, iodo, halo, metil, etil, propil, butil, alquil, alquênil, alquênil, alquil substituído, trifluorometil, haloalquil, hidroxialquil, alcóxilalquil, tio, alquiltio, acil, carboxil, alcóxicarbonil, carboxamido, carboxamido substituído, alquilsulfonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilamino, sulfonamido, sulfonamido substituído, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, aminoalquil, acilamino, amidino, amidoximo, hidroxamilo, fenil, aril, aril substituído, ariloxil, arilalquil, arilalquênil, arilalquênil, piridil, imidazolil, heteroaril, substituído heteroaril, heteroariloxil, heteroarilalquil, heteroarilalquênil, heteroarilalquênil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexila, cicloalquil, cicloalquênil, cicloalquilalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloil, pirrolidinil, piperidinil, morfolino, heterociclo, (heterociclo)oxil, e (heterociclo)alquil; e heteroátomos preferidos são oxigênio, nitrogênio, e enxofre. É entendido que onde existam valências abertas nesses substituintes elas podem estar opcionalmente substituídas com grupos alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e/ou heterociclo, que onde existam essas valências abertas no carbono elas podem estar opcionalmente substituídas por halogênio e por substituintes ligados por oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, e onde tais valências abertas existam, esses grupos podem estar unidos para formar um anel, ou por formação direta de uma ligação ou pela formação de ligações a um novo heteroátomo, preferivelmente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre. É adicionalmente entendido que as substituições acima podem ser feitas contanto que a substituição do hidrogênio com o substituinte não introduza instabilidade inaceitável às moléculas da presente invenção, e seja de outro modo quimicamente razoável.

O termo "substituinte contendo heteroátomo" se refere um substituintes contendo pelo menos um heteroátomo não halogênio. Exemplos de tais substituintes incluem, mas não estão limitados a, hidroxil, oxo, nitro, metoxil, etoxil, alcóxil, substituído alcóxil, trifluorometoxil, haloalcóxil, hidroxialquil, alcóxilalquil, tio, alquiltio, acil, carboxil, alcóxicarbonil, carboxamido, carboxamido substituído, alquilsulfonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilamino, sulfonamido, sulfonamido substituído, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, aminoalquil, acilamino, amidino, amidoximo, hidroxamilo, ariloxil, piridil, imidazolil, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxil, heteroarilalquil, heteroarilalquênil, heteroarilalquênil, cicloal-

quiloxi, pirrolidinil, piperidinil, morfolino, heterociclo, (heterociclo)oxi, e (heterociclo)alquil; e heteroátomos preferidos são oxigênio, nitrogênio, e enxofre. É para ser entendido que onde existam valências abertas nesses substituintes elas podem estar adicionalmente substituídas com grupos alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e/ou heterociclo, que onde essas valências abertas existam no carbono elas podem estar adicionalmente substituídas por halogênio e por substituintes ligados por oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e onde existam múltiplas tais valências abertas, esses grupos podem estar unidos para formar um anel, ou pela formação direta de uma ligação ou pela formação de ligações a um novo heteroátomo, preferivelmente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre. É adicionalmente entendido que as substituições acima podem ser feitas contanto que a substituição do hidrogênio com o substituinte não introduza instabilidade inaceitável às moléculas da presente invenção, e seja de outro modo quimicamente razoável.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" são sais que mantêm a atividade biológica do composto gerador e não conferem efeitos toxicológicos indesejados. Formas de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem diversos polimorfos bem como a forma amorfa dos diferentes sais derivados de adição ácida ou básica. Os sais de adição ácida podem ser formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos ilustrativos mas não restritivos de tais ácidos incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, propiônico, benzóico, naftóico, oxálico, succínico, maleico, fumárico, málico, adípico, láctico, tartárico, salicílico, metano-sulfônico, 2-hidroxietano-sulfônico, tolueno-sulfônico, benzeno-sulfônico, canfor-sulfônico, e etano-sulfônico. Os sais de adição básica farmacêuticamente aceitáveis que podem ser formados com contra-ions metálicos ou orgânicos incluem, mas não estão limitados a, sais de metais alcalinos, tal como de sódio ou potássio; sais de metais alcalino-terrosos tais como de magnésio ou cálcio; e sais de amônio ou de tetralquilamônio, isto é, NX_4^+ (em que X é C_{1-4}).

"Tautômeros" são compostos que podem existir numa ou mais formas, chamadas formas tautoméricas, as quais podem inter-converter através de uma migração de um ou mais átomos de hidrogênio átomos no composto acompanhado por um rearranjo na posição das duplas ligações adjacentes. Essas formas tautoméricas estão em equilíbrio entre si, e a posição desse equilíbrio irá variar dependendo da natureza exata do estado físico do composto. É entendido que onde sejam possíveis formas tautoméricas, a presente invenção está relacionada a todas as formas tautoméricas possíveis.

"Solvatos" são complexos de adição em que um composto de fórmula I ou Fórmula II é combinado com um co-solvente farmacêuticamente aceitável em alguma proporção fixada. Os co-solventes incluem, mas não estão limitados a, água, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, ter-butanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, acetato de etila, benzeno, tolueno, xileno(s), etileno glicol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N-

metilformamida, N,N-dimetilformamida, N-metilacetamida, piridina, dioxano, e éter dietílico. Hidratos são solvatos nos quais o co-solvente é a água. É para ser entendido que as definições dos compostos na Fórmula I e Fórmula II abrangem todos os possíveis hidratos e solvatos, em qualquer proporção, que possua a atividade estabelecida.

5 Compostos inibidores da rho quinase

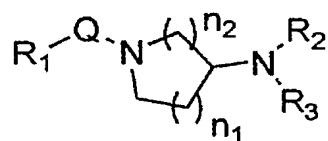
Os compostos inibidores de rho quinase úteis para essa invenção incluem os compostos de Fórmula geral I e Fórmula geral II, e/ou seus tautômeros, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis, e/ou seus solvatos, e/ou seus hidratos.

10 Um composto de acordo com Fórmula I ou Fórmula II pode existir em diversas formas diastereoméricas. As estruturas gerais de Fórmula I e Fórmula II incluem todas as formas diastereoméricas de tais materiais, quando não especificado de outra forma. A Fórmula I e Fórmula II também incluem misturas de compostos dessas fórmulas, incluindo misturas de enantiômeros, diastereômeros e/ou outros isômeros em qualquer proporção.

A. Fórmula I

15 Compostos de fórmula I são como a seguir:

Fórmula I



em que: R₁ é aril ou heteroaril, opcionalmente substituídos;

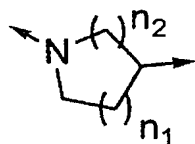
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

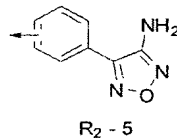
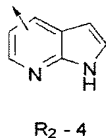
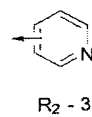
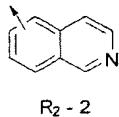
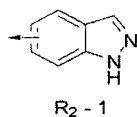
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é selecionado dos seguintes sistemas heteroaril opcionalmente substituídos:



$R_3 - R_7$ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil opcionalmente substituídos.

Na Fórmula I, o preferido R_1 é aril substituído, o R_1 mais preferido é fenil substituído, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH_2 , o preferido n_1 é 1 ou 2, o
5 preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, e o preferido $R_3 - R_7$ são H.

[1] Uma modalidade da invenção está representada pela fórmula I, em que R_2 é 5-indazolila ou 6-indazolila (R_{2-1}), opcionalmente substituídos.

[1a] Na modalidade 1, R_{2-1} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

10 [1b] Na modalidade 1, R_{2-1} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[1c] Na modalidade 1, R_{2-1} está não substituído.

[2] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 5-isoquinolinil ou 6-isoquinolinil (R_{2-2}), opcionalmente substituídos.

15 [2a] Na modalidade 2, R_{2-2} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[2b] Na modalidade 2, R_{2-2} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[2c] Na modalidade 2, R_{2-2} está não substituído.

20 [3] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 4-piridil ou 3-piridil (R_{2-3}), opcionalmente substituídos.

[3a] Na modalidade 3, R_{2-3} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

25 [3b] Na modalidade 3, R_{2-3} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[3c] Na modalidade 3, R_{2-3} está não substituído.

[4] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 7-azaindol-4-il ou 7-azaindol-5-il (R_{2-4}), opcionalmente substituídos.

30 [4a] Na modalidade 4, R_{2-4} está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[4b] Na modalidade 4, R_{2-4} está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[4c] Na modalidade 4, R_{2-4} está não substituído.

35 [5] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é 4-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil ou 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil (R_{2-5}), opcionalmente substituídos.

[5a] Na modalidade 5, R_{2-5} está não substituído.

[6] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é um dos grupos R_{2-1} - R_{2-5} , substituído por um ou mais alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[6a] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[6b] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[7] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_2 é um dos grupos R_{2-1} - R_{2-5} , e está não substituído.

[8] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_3 é H.

[9] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, e n_3 é 1 ou 2.

[10] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que Q é $(CH_2)_{n3}$, e n_3 é 1.

[11] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, opcionalmente adicionalmente substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 11 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[12] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e estiver conectado a R_1 ou um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um nitrogênio ou átomo de enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um adicional átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte estiver conectado a R_1 por uma ligação sulfona " $-SO_2$ ", então R_2 não ser R_{2-2} com substituição nitrogênio ou oxigênio.

[12a] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[12b] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por meio de uma ligação sulfeto, " $-S-$ ".

Compostos que exemplificam a modalidade 12 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[13] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituinte alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, que estão adicionalmente substituídos com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, com a condição de que se o substituinte R_1 é acíclico e seu substituinte contendo heteroátomo cair no carbono pelo qual ele está anexado a R_1 , então o substituinte contendo heteroátomo contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

Compostos que exemplificam a modalidade 13 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

[14] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, opcionalmente adicionalmente substituídos e R_2 é 5-indazolila (R_2 -1) ou 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos.

[14a] Na modalidade 14, R_2 é 5-indazolila (R_2 -1), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14b] Na modalidade 14, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14c] Na modalidade 14, R_2 está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 14 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[15] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, e

R_2 é 5-indazolila (R_2-1) ou 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte for acíclico e estiver conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte estiver conectado a R_1 por uma ligação sulfona "-SO₂-", então R_2 não é R_2-2 substituído por nitrogênio ou oxigênio.

[15a] Na modalidade 15, R_2 é 5-indazolila (R_2-1), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15b] Na modalidade 15, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15c] Na modalidade 15, R_2 está não substituído.

[15d] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[15e] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R_1 por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 15 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[16] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula I em que R_1 é aril ou heteroaril substituído com um ou mais substituinte alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil substituintes, pelo menos um dos quais is adicionalmente substituído com um ou mais substituintes contendo heteroátomos, e R_2 é 5-indazolila (R_2-1) ou 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte R_1 for acíclico e seu substituinte contendo heteroátomo cair no carbono pelo qual ele está anexado a R_1 , então o substituinte contendo heteroátomo contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

[16a] Na modalidade 16, R_2 é 5-indazolila (R_2-1), opcionalmente substituídos por

um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16b] Na modalidade 16, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

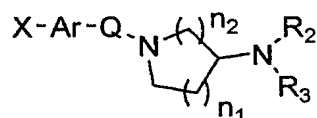
[16c] Na modalidade 16, R_2 está não substituído.

5 Compostos que exemplificam a modalidade 16 incluem os compostos 1,019, 1,027, 1,028, 1,029, 1,035, 1,041, 1,042, 1,043, 1,057, 1,061, 1,099, 1,101, 1,103, 1,104, 1,105, 1,106, 1,107, 1,108, 1,109, 1,112, 1,114, 1,119, e 1,122, mostrados adiante na tabela I.

B. Fórmula II

10 Um preferido composto de fórmula I é onde $R_1 = \text{Ar-X}$, mostrados adiante como fórmula II:

Fórmula II



em que:

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, tal como fenil;

15 X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é escolhido independentemente de H, halogênio, ou os substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, OCF_3 , CONR_8R_9 , $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, Ou $\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

20 Cada caso de Z é escolhido independentemente de alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou é ausente; R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_{11} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, OCF_3 , $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{CC}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, Ou $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

30

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos, incluindo mas não limitado a OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $OC(O)NR_{14}R_{15}$, ou $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$;

5 qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente unidos com uma ligação selecionada do grupo que consiste de ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇- para formar um anel;

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, 10 cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo.

Na fórmula II, o preferido Y é H, halogênio, OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(O)R_9$, $NR_8C(O)OR_9$, $OC(O)NR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, o mais preferido Y é H, halogênio, OR_8 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, 15 $NR_8SO_2R_9$, $CONR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, o preferido Z é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, ou é ausente; o mais preferido Z é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, ou é ausente, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH₂, o preferido n_1 é 1 ou 2, o preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, o preferido R_3 - R_7 são H, o preferido R_8 é H, alquil, arilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, ou heterociclo, o preferido R_8 substituintes 20 são H, halogênio, OR_{11} , NR_{11} , R_{12} , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, NR_{11} , SO_2R_{12} , $CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, e o preferido R_9 - R_{17} são H ou alquil.

[1] Uma modalidade da invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 5-indazolila ou 6-indazolila (R_2 -1), opcionalmente substituídos.

[1a] Na modalidade 1, R_2 -1 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou 25 halo.

[1b] Na modalidade 1, R_2 -1 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[1c] Na modalidade 1, R_2 -1 está não substituído.

[2] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que 30 R_2 é 5-isoquinolinil ou 6-isoquinolinil (R_2 -2), opcionalmente substituídos.

[2a] Na modalidade 2, R_2 -2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[2b] Na modalidade 2, R_2 -2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

35 [2c] Na modalidade 2, R_2 -2 está não substituído.

[3] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 4-piridil ou 3-piridil (R_2 -3), opcionalmente substituídos.

[3a] Na modalidade 3, R_2 -3 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[3b] Na modalidade 3, R_2 -3 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

5 [3c] Na modalidade 3, R_2 -3 está não substituído.

[4] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 7-azaindol-4-il ou 7-azaindol-5-il (R_2 -4), opcionalmente substituídos.

[4a] Na modalidade 4, R_2 -4 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

10 [4b] Na modalidade 4, R_2 -4 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[4c] Na modalidade 4, R_2 -4 está não substituído.

[5] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é 4-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil ou 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-il)fenil (R_2 -5),
15 opcionalmente substituídos.

[5a] Na modalidade 5, R_2 -5 está não substituído.

[6] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_2 é um dos grupos R_2 -1 - R_2 -5, substituído por um ou mais alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

20 [6a] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais substituintes alquil ou halo.

[6b] Na modalidade 6, R_2 está substituído por um ou mais amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[7] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que
25 R_2 é um dos grupos R_2 -1 - R_2 -5, e está não substituído.

[8] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que R_3 é H.

[9] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Q é $(CR_4R_5)_{n_3}$, e n_3 é 1 ou 2.

30 [10] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Q é $(CH_2)_{n_3}$, e n_3 é 1.

[11] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou
35 (heterociclo)alquinil.

Compostos que exemplificam a modalidade 11 incluem os compostos 1,009, 1,010,

1,011, 1,012, 1,020, 1,021, 1,030, 1,034, 1,037, 1,044, 1,047, 1,076, 1,077, 1,083, 2,010, 2,011, 2,019, 2,020, 2,022, 2,023, e 2,031, mostrados adiante na tabela I.

[12] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é ausente, Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₉, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, com a condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um adicional átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte Y estiver conectado a Ar por uma ligação sulfona "-SO₂-", então R₂ não é R₂-2 substituído com nitrogênio ou oxigênio.

[12a] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[12b] Na modalidade 12, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 12 incluem os compostos 1.001, 1.002, 1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[13] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que

Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₈, NR₈R₉, NO₂, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, OCF₃, CONR₈R₉, NR₈Q(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, com a condição de que se Z for acíclico e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

Compostos que exemplificam a modalidade 13 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105,

1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

[14] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e R₂ é 5-indazolila (R₂-1) ou 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos.

[14a] Na modalidade 14, R₂ é 5-indazolila (R₂-1), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14b] Na modalidade 14, R₂ é 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[14c] Na modalidade 14, R₂ está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 14 incluem os compostos 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.020, 1.021, 1.030, 1.034, 1.037, 1.044, 1.047, 1.076, 1.077, 1.083, 2.010, 2.011, 2.019, 2.020, 2.022, 2.023, e 2.031, mostrados adiante na tabela I.

[15] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é ausente, Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR₈, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈Q=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀, e R₂ é 5-indazolila (R₂-1) ou 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituídos, com a condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então esse substituinte contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se o substituinte Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então esse substituinte contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se o substituinte Y está conectado a Ar por uma ligação sulfona "-SO₂", então R₂ não é R₂-2 substituído por nitrogênio ou oxigênio.

[15a] Na modalidade 15, R₂ é 5-indazolila (R₂-1), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15b] Na modalidade 15, R₂ é 5-isoquinolinil (R₂-2), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[15c] Na modalidade 15, R₂ está não substituído.

[15d] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio.

[15e] Na modalidade 15, o substituinte contendo heteroátomo está conectado a R₁ por uma ligação sulfeto, "-S-".

Compostos que exemplificam a modalidade 15 incluem os compostos 1.001, 1.002,

1.004, 1.005, 1.038, 1.048, 1.055, 1.056, 2.002, 2.003, 2.005, 2.007, 1.003, 1.006, 1.007, 1.018, 1.039, 1.051, 1.058, 1.060, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.102, 1.111, 1.113, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 2.004, 2.008, 2.032, 2.033, 2.034, 2.035, 2.036, 2.037, 2.038, 2.039, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 1.008, 1.017, 1.026, 1.040, 1.074, 1.075, 2.009, 2.012, 2.021, 2.024, 2.026, e 2.029, mostrados adiante na tabela I.

[16] Em uma outra modalidade, a invenção está representada pela fórmula II em que Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil, e Y é um substituinte contendo heteroátomo, incluindo mas não limitado a OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(=O)R_9$, $NR_8C(=O)OR_9$, $OC(=O)NR_8R_9$, ou $NR_8C(O)NR_9R_{10}$, e R_2 é 5-indazolil

(R_2-1) ou 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituído, com a condição de que se Z for acíclico e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

[16a] Na modalidade 16, R_2 é 5-indazolila (R_2-1), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16b] Na modalidade 16, R_2 é 5-isoquinolinil (R_2-2), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil, halo, amino, alquilamino, hidroxila, ou alcóxi.

[16c] Na modalidade 16, R_2 está não substituído.

Compostos que exemplificam a modalidade 16 incluem os compostos 1.019, 1.027, 1.028, 1.029, 1.035, 1.041, 1.042, 1.043, 1.057, 1.061, 1.099, 1.101, 1.103, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.114, 1.119, e 1.122, mostrados adiante na tabela I.

Nas modalidades 11-16 de fórmula II, o preferido Q é $(CR_4R_5)_{n3}$, o mais preferido Q é CH_2 , o preferido n_1 é 1 ou 2, o preferido n_2 é 1, o preferido n_3 é 1 ou 2, e o preferido R_3 é H.

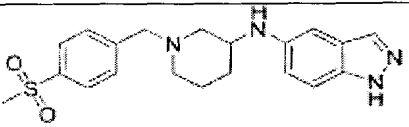
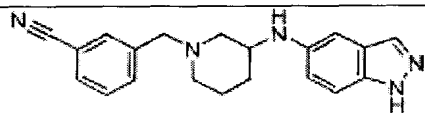
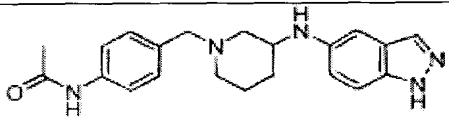
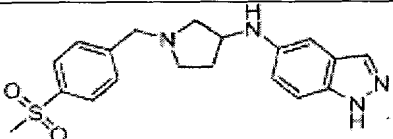
Os presentes compostos são úteis para uso oftálmico, particularmente na redução da pressão intraocular ou tratamento do glaucoma. Para ser terapeuticamente eficaz no uso oftálmico, os compostos precisam ter tanto potência adequada a apropriadas propriedades farmacocinéticas tal como boa permeabilidade através da superfície ocular. No geral, compostos portando funcionalidade polar possuem preferidas propriedades de absorção e são particularmente adequados para uso ótico tópico. Em geral, compostos possuindo pequenos grupos funcionais lipofílicos possuem boa potência inibitória de ROCK.

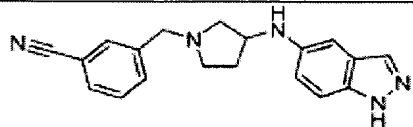
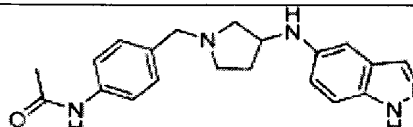
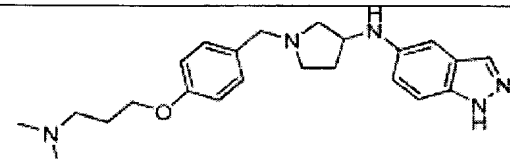
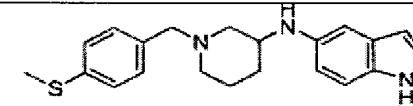
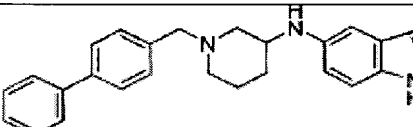
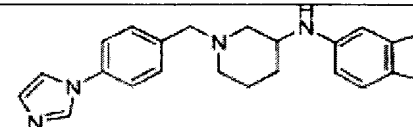
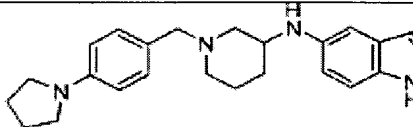
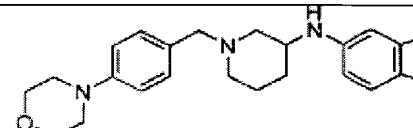
Os inventores descobriram que a substituição R_1 na fórmula I e X na fórmula II são fatores importantes para as propriedades farmacocinéticas e potência inibitória de ROCK.

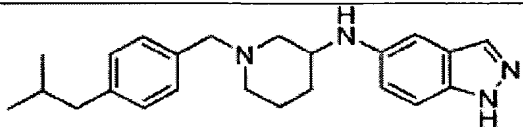
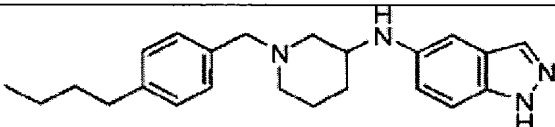
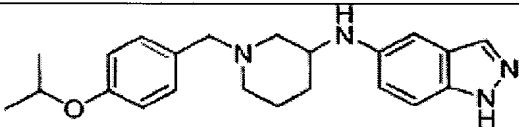
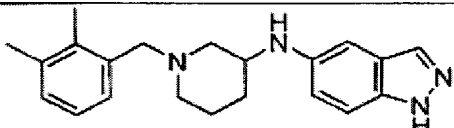
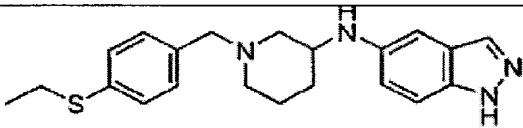
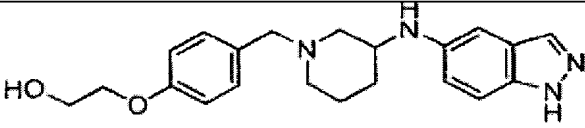
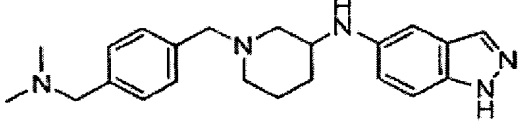
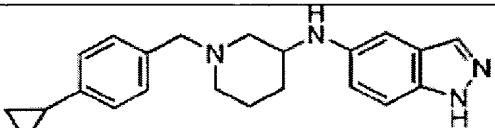
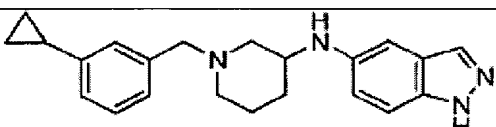
Os inventores otimizaram e selecionaram compostos que possuem aprimorada permeabilidade ocular e potência inibitória de ROCK. Especificamente, compostos portadores de boa funcionalidade polar, especialmente aqueles especificados nas modalidades 11, 12, 13, 14, 15, e 16 nas fórmulas I e II, acima, são particularmente adequados para uso óptico tópico com adequada atividade inibitória de ROCK. Compostos portadores de pequenos grupos funcionais lipofílicos, como especificados nas modalidades 11, 12, 13, 14, 15, e 16 nas fórmulas I e II, acima, apresentam inibição de ROCK com adequada permeabilidade ocular.

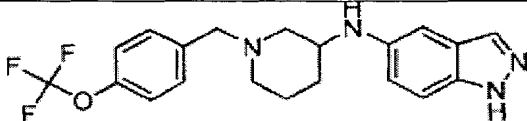
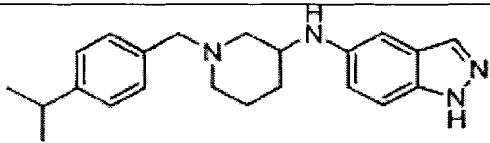
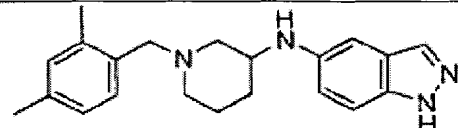
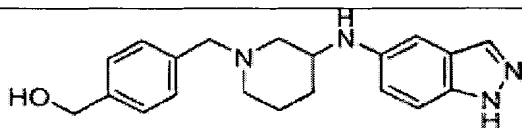
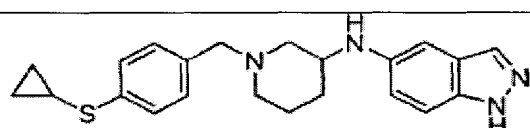
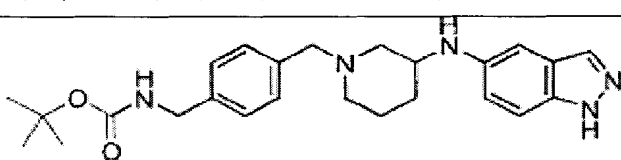
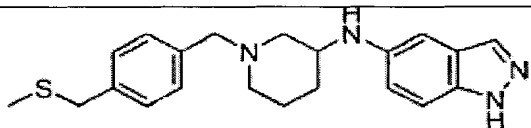
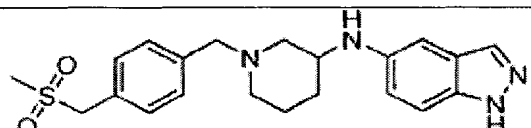
Compostos específicos ilustrativos de Fórmula I e Fórmula II são mostrados na tabela I a seguir. Os compostos de exemplo foram numerados em um modo tal que os números da forma 1.nnn indicam compostos em que R_2 é R_{2-1} , números da forma 2.nnn indicam compostos em que R_2 é R_{2-2} , e assim por diante em um modo similar para os números de compostos restantes e grupos R_2 . Nas estruturas seguintes, hidrogênios são omitidos dos desenhos por questões de simplicidade. Os tautômeros desenhados representam todos os tautômeros possíveis. As estruturas são desenhadas para indicar a estereoquímica preferida; onde os estereoisômeros podem ser gerados nesses compostos, as estruturas são assumidas significarem quaisquer dos possíveis estereoisômeros sozinhos ou uma mistura de estereoisômeros em qualquer relação.

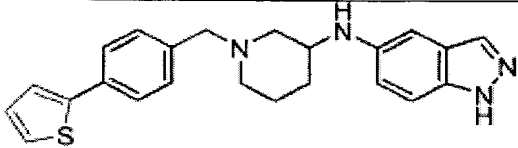
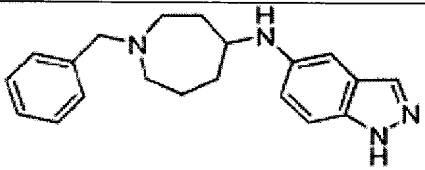
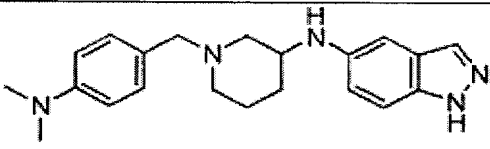
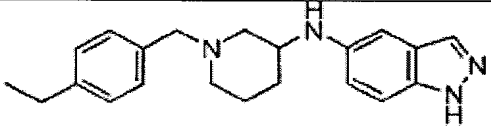
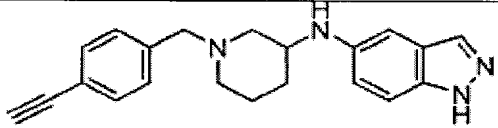
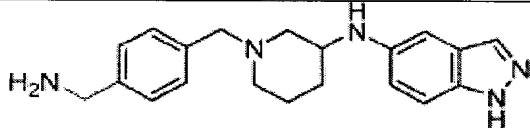
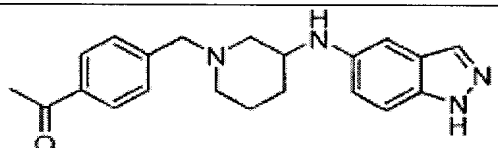
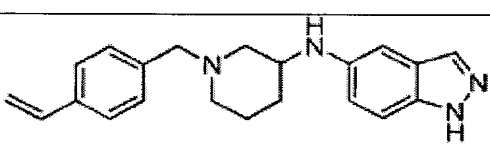
Tabela I. Compostos Exemplo.

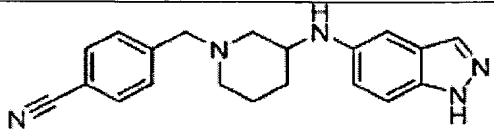
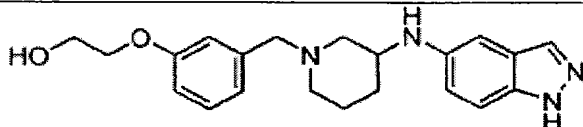
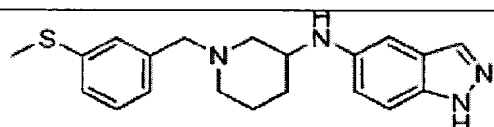
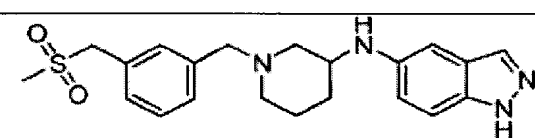
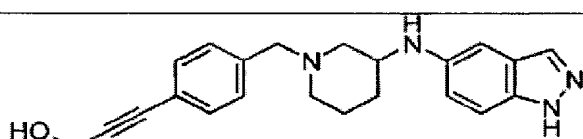
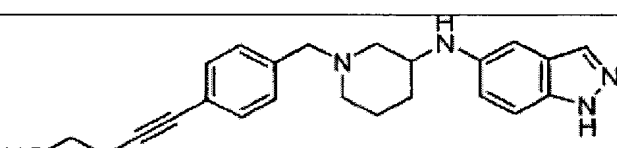
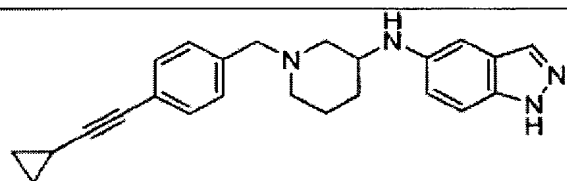
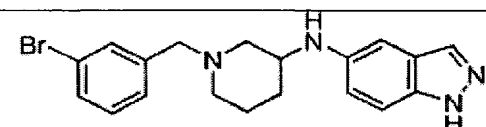
Composto	Estrutura	Modalidades
1.001	 N-(1-(4-metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.002	 3-(((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.003	 N-(4-(((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.004	 N-(1-(4-metilsulfonil)benzil)pirrolisin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c

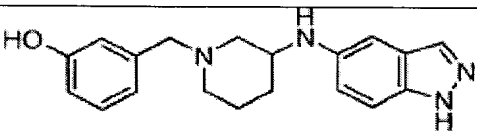
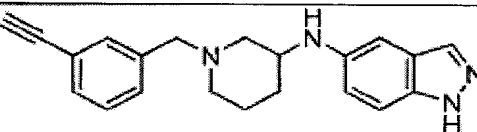
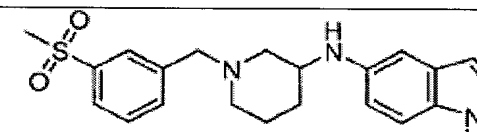
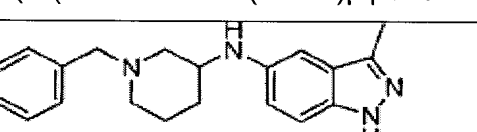
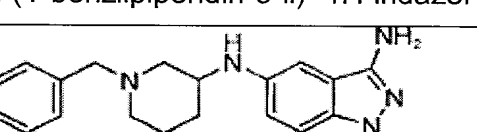
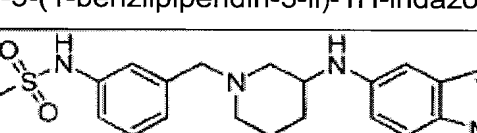
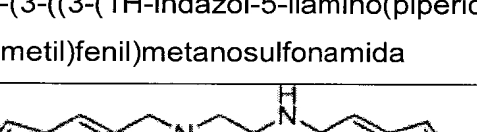
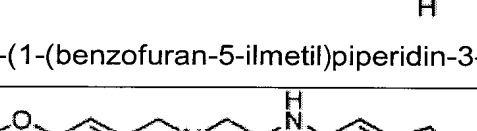
1.005	 3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.006	 N-(4-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.007	 N-(1-(4-(3-(dimetilamino)propóxi)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.008	 N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.009	 N-(1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.010	 N-(1-(1H-imidazol-1-il)-benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.011	 N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.012	 N-(1-(4-morfolinobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

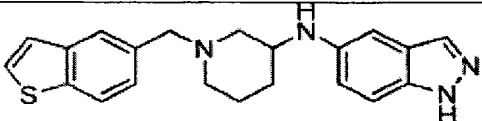
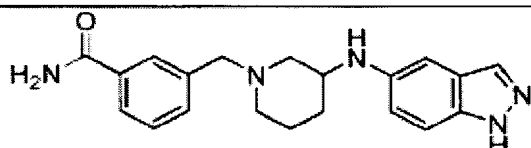
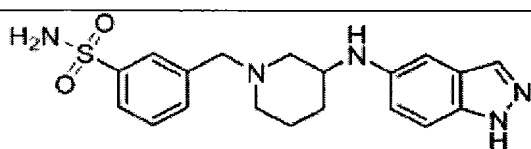
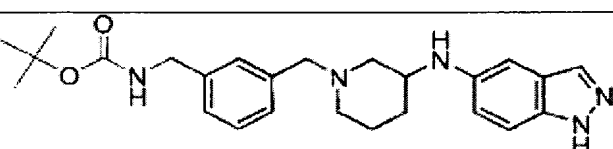
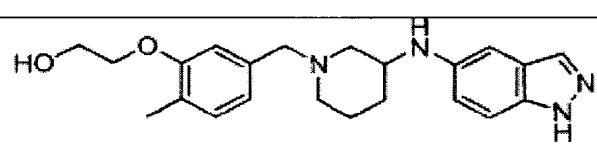
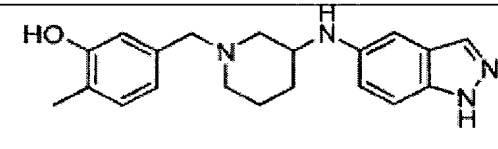
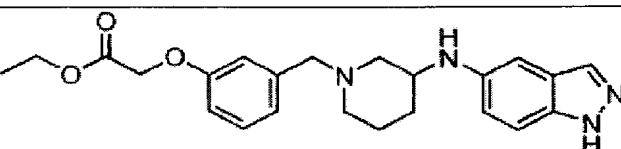
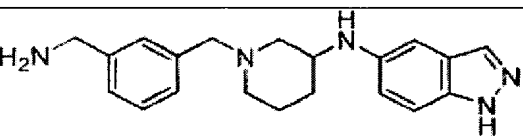
1.013	 N-(1-(4-isobutylbenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.014	 N-(1-(4-butylbenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.015	 N-(1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.016	 N-(1-(2,3-dimethylbenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.017	 N-(1-(4-ethylthiobenzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.018	 2-(4-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.019	 N-(1-(4-((dimetilamino)metil)benzil)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.020	 N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.021	 N-(1-(3-ciclopropilbenzil)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

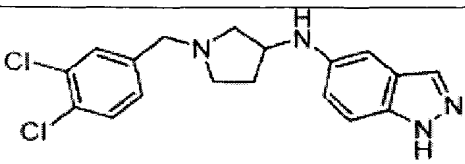
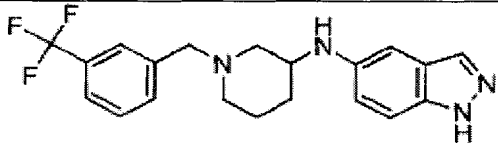
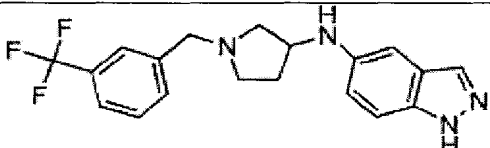
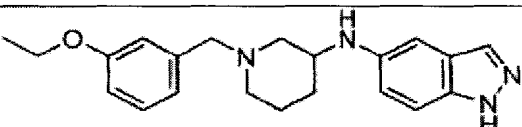
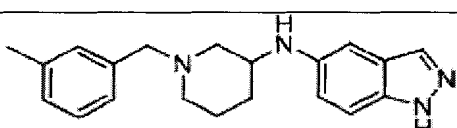
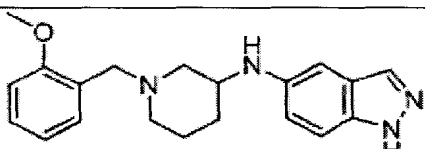
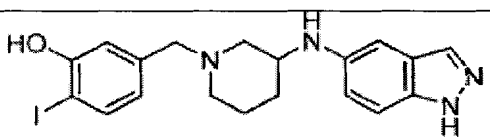
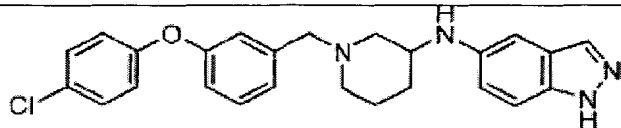
1.022	 N-(1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.023	 N-(1-(4-isopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.024	 N-(1-(2,4-dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.025	 (4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanol	1c, 7, 8, 9, 10
1.026	 N-(1-(4-ciclopropiltio)piperidin-3-il)-1H-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.027	 (4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.028	 N-(1-(4-metiltiometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.029	 N-(1-(4-metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

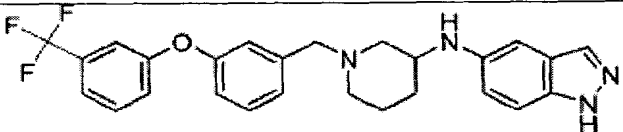
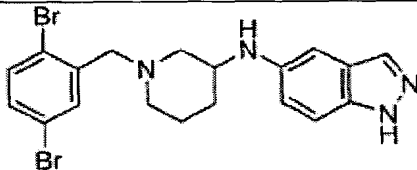
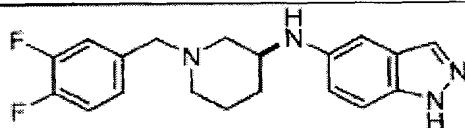
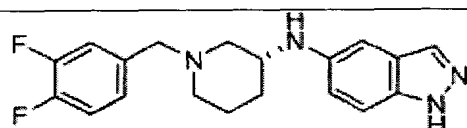
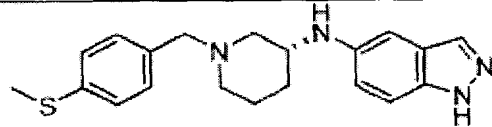
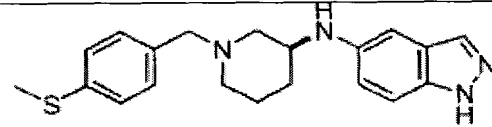
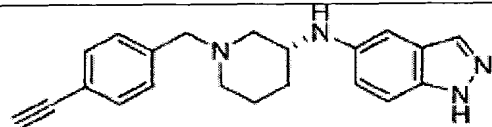
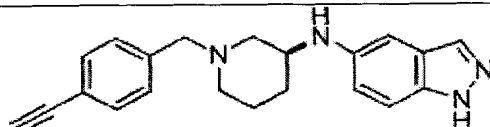
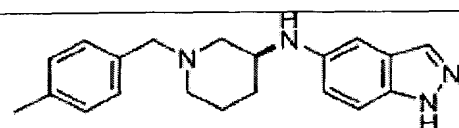
1.030	 N-(1-(4-tiofen-2-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.031	 N-(1-benzilazepan-4-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.032	 N-(1-(4-dimetilamino)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.033	 N-(1-(4-etilbenzil)piperidin-3-il)-1H--1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.034	 N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.035	 N-(1-(4-aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.036	 1-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanona	1c, 7, 8, 9, 10
1.037	 N-(1-(4-vinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c

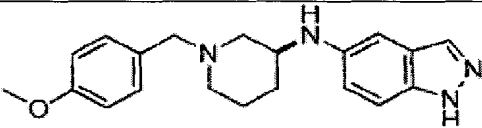
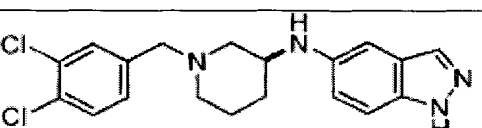
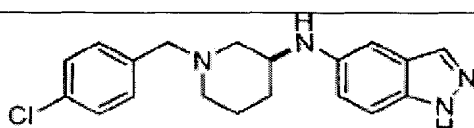
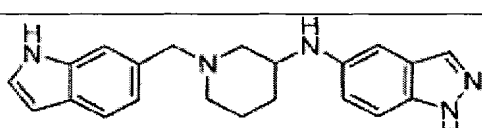
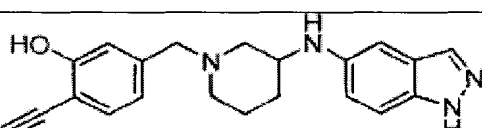
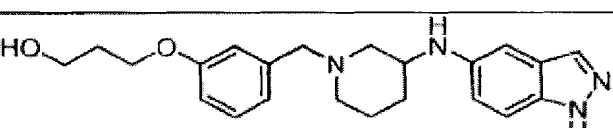
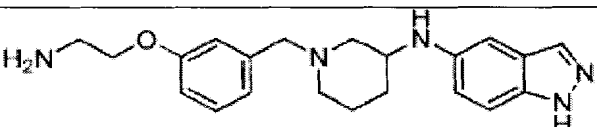
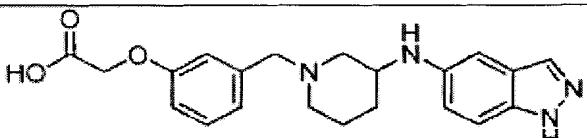
1.038	 4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrila	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.039	 2-(3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.040	 N-(1-(3-metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.041	 N-(1-(3-metilsulfonilmetil(benzil(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.042	 3-(4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)methyl)fenil)proporciona-2-in-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.043	 4-(4-((3-((1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)methyl)fenil)but-3-in-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.044	 N-(1-(4-ciclopropiletinil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.045		1c, 7, 8, 9, 10

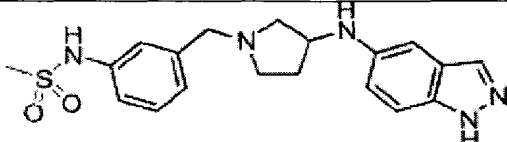
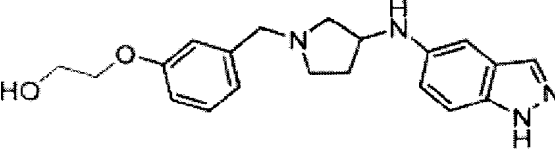
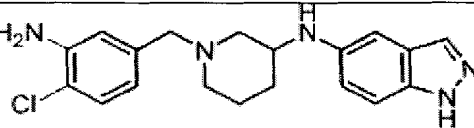
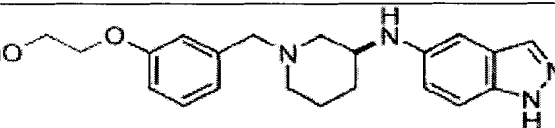
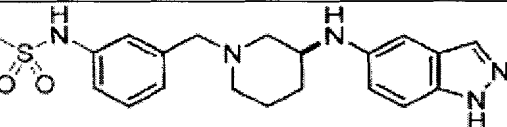
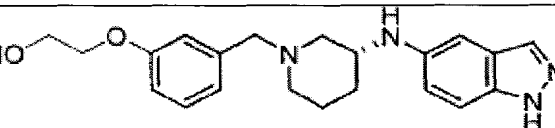
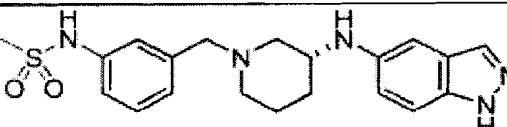
	N-(1-(3-bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.046	 3-((3-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.047	 N-(1-(3-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.048	 N-(1-(3-metilsulfonil(benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.049	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1a, 6a, 8, 9, 10
1.050	 N-5-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-3,5-diamina	1b, 6b, 8, 9, 10
1.051	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino(piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.052	 N-(1-(benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.053	 N-(1-((2,3-diidrobenzo~b)[1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10

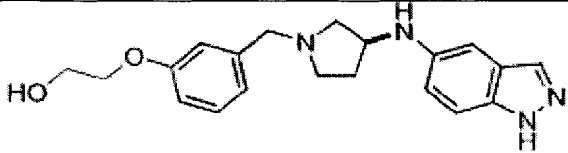
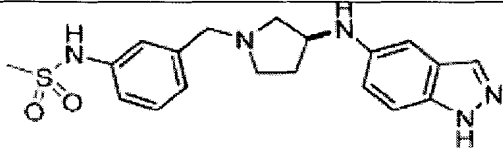
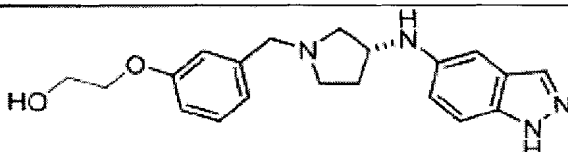
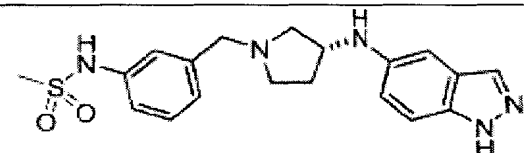
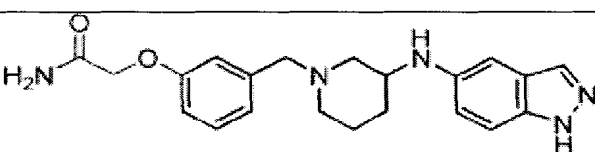
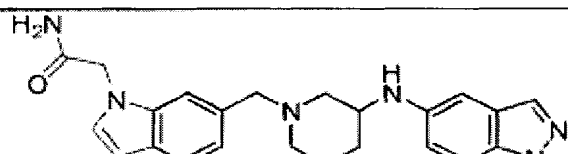
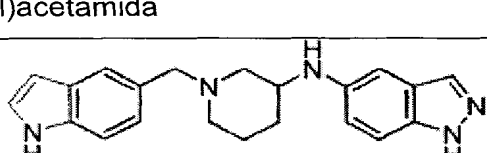
1.054	 N-(1-benzo[b]tiofen-5-ilmetil(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.055	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.056	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzenosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
1.057	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamat de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.058	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenoksi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.059	 5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.060	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acetato de etila	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.061	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)anilina	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

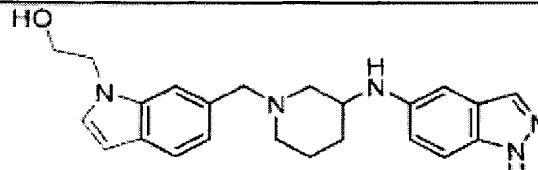
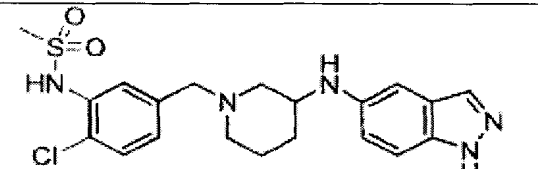
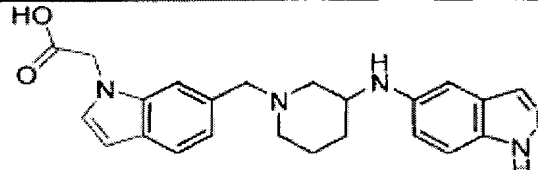
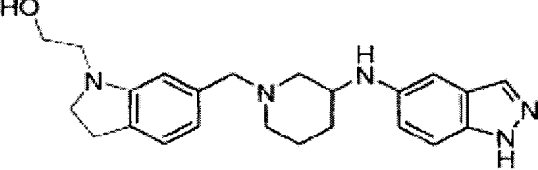
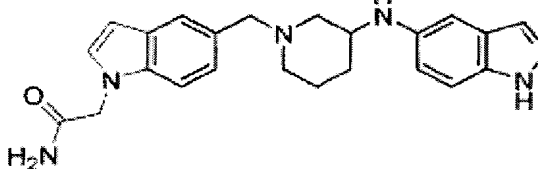
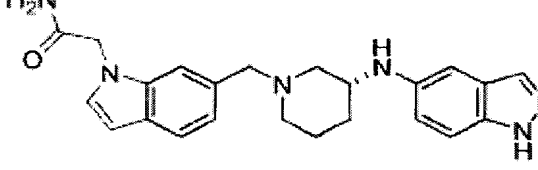
	N-(1-(3-(aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.062	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.063	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.064	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.065	 N-(1-(3-etoxybenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.066	 N-(1-(3-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.067	 N-(1-(2-metoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.068	 N-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-iodofenol	1c, 7, 8, 9, 10
1.069	 N-(1-(3-(4-clorofenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10

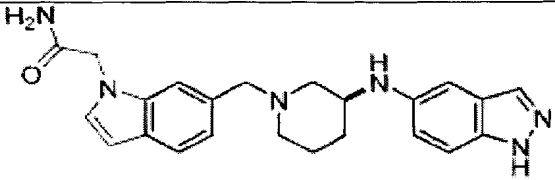
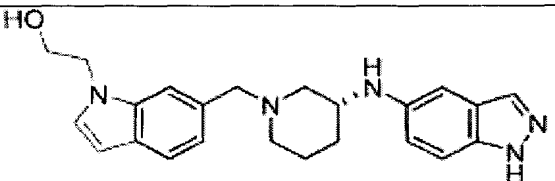
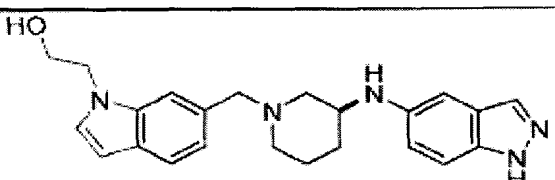
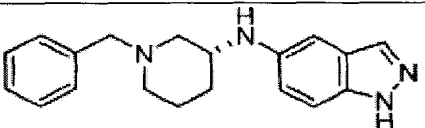
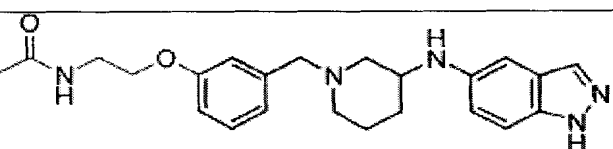
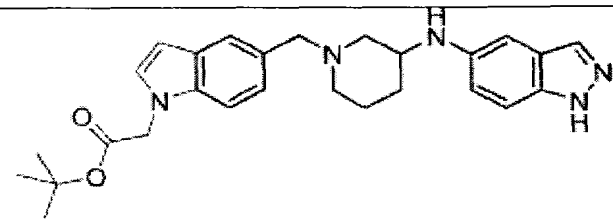
1.070	 N-(1-(3-(3-trifluorometil)fenoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.071	 N-(1-(2,5-dibromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.072	 (S)-N-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.073	 (R)-N-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.074	 (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.075	 (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
1.076	 (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.077	 (S)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.078	 N-(1-(4-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10

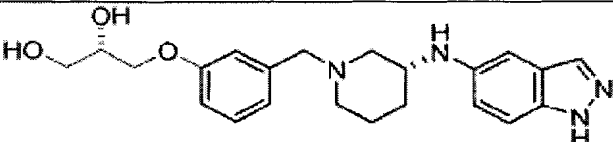
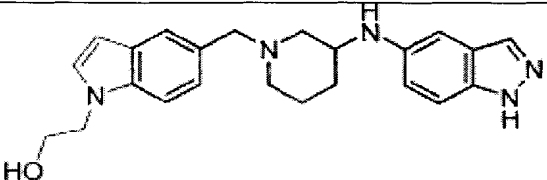
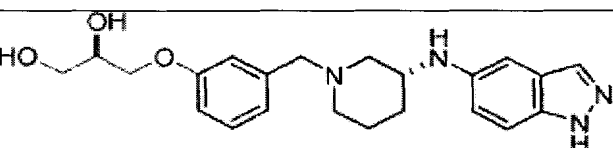
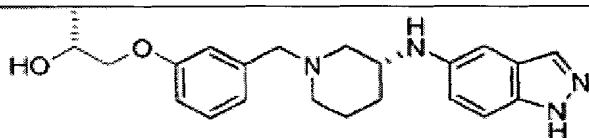
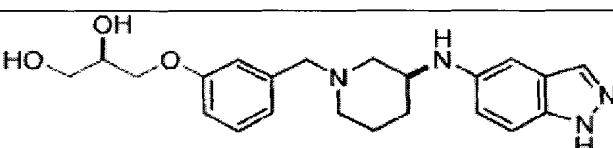
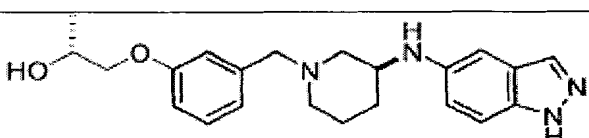
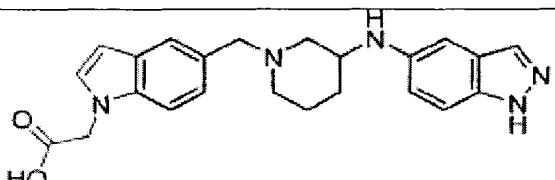
	(S)-N-(1-(4-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.079	 (S)-N-(1-(4-metoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.080	 (S)-N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.081	 (S)-N-(1-(4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.082	 N-(1-((1H-indol-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.083	 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-etinilfenol	1c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
1.084	 3-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)propan-1-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.085	 N-(1-(3-(2-aminoetoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.086	 Ácido 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

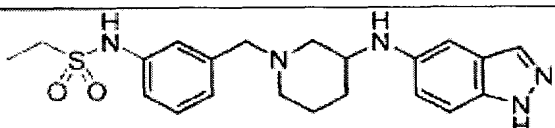
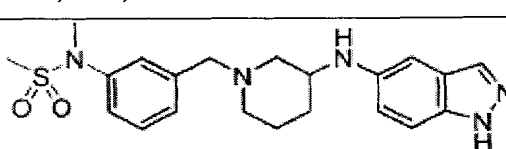
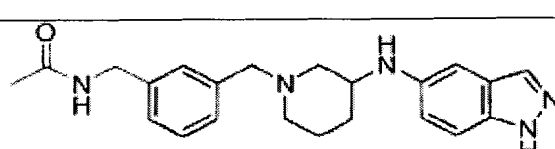
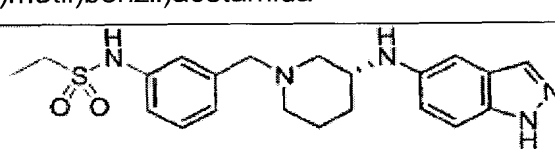
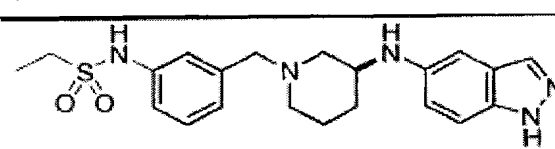
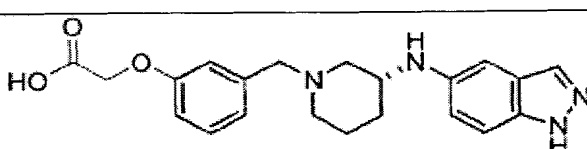
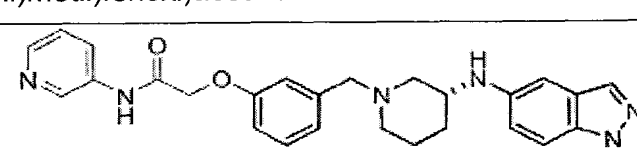
1.087	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.088	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.089	 N-(1-(3-amino-4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.090	 (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.091	 (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.092	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.093	 (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

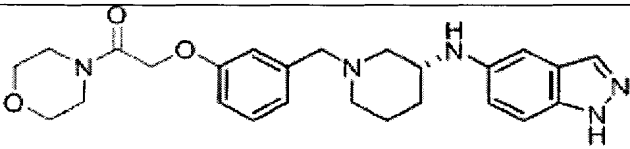
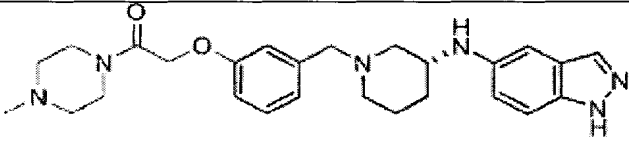
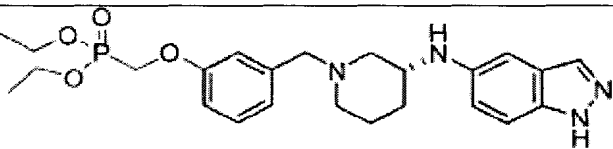
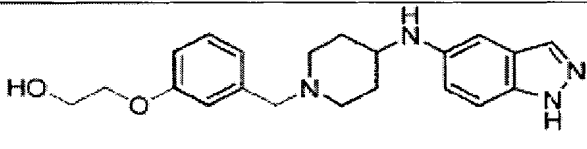
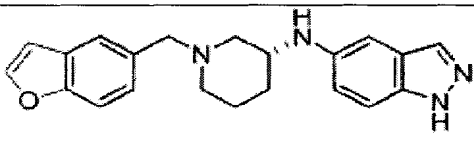
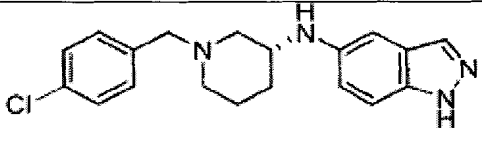
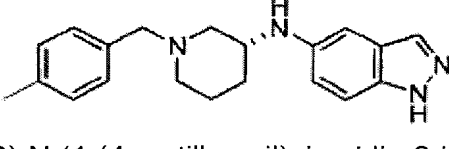
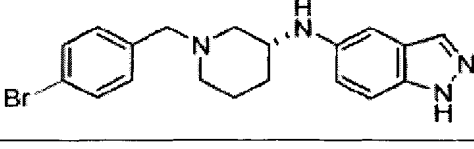
1.094	 (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.095	 (S)-N-3-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.096	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.097	 (R)-N-3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.098	 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.099	 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.100		1c, 7, 8, 9, 10

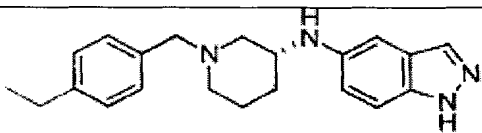
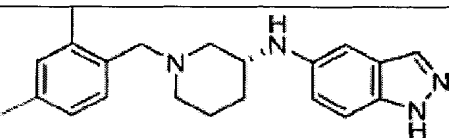
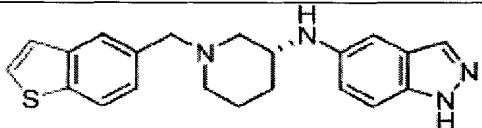
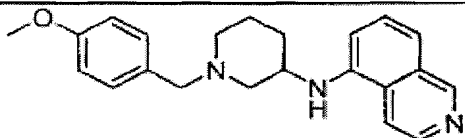
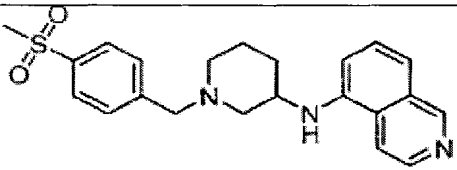
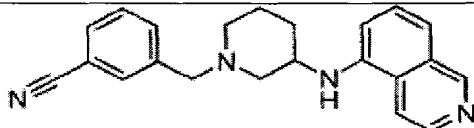
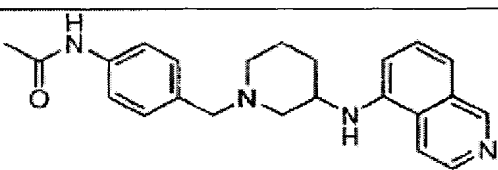
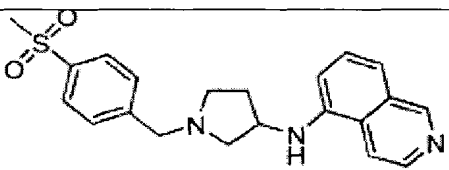
	N-(1-((1H-indol-5-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.101	 2-(6-((3-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.102	 N-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-clorofenil)metanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.103	 Ácido 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.104	 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)indolin-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.105	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.106	 (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

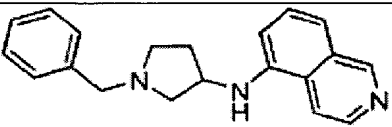
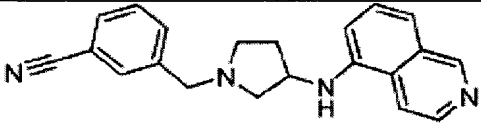
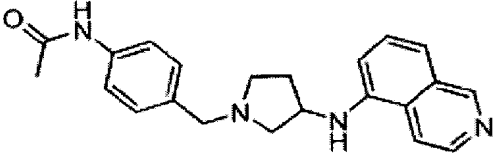
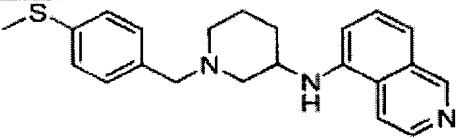
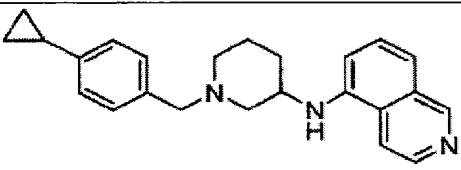
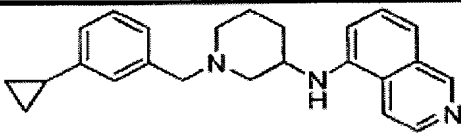
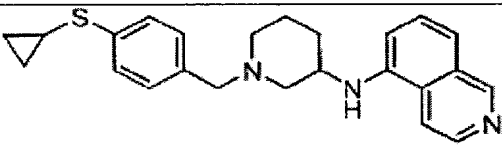
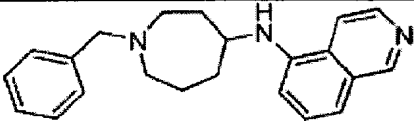
	1-il)acetamida	
1.107	 (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.108	 (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.109	 (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.110	 (R)-N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.111	 N-(2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.112	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetato de ter-butila	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

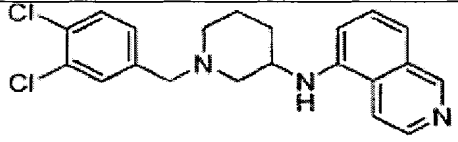
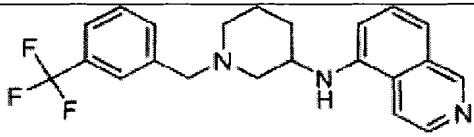
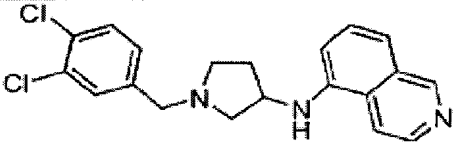
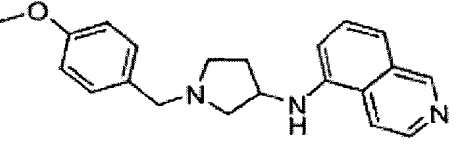
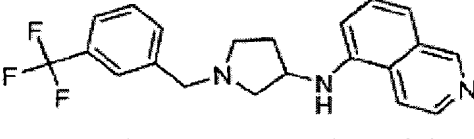
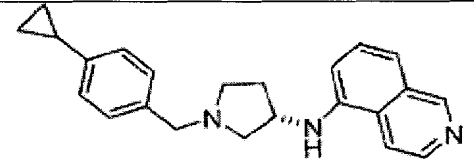
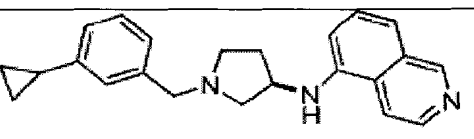
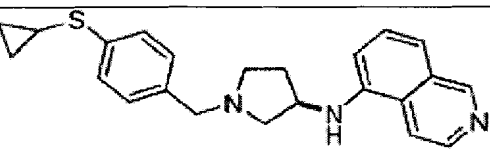
1.113	 (S)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-diol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.114	 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.115	 (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-diol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.116	 (R)-1-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-2-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.117	 (R)-3-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-1,2-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.118	 (R)-1-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)fenóxi)propan-2-ol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.119		1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c

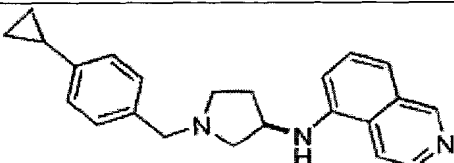
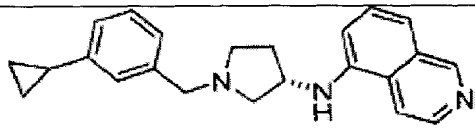
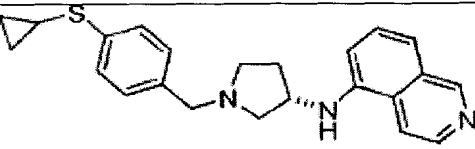
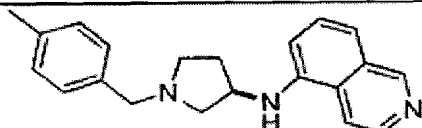
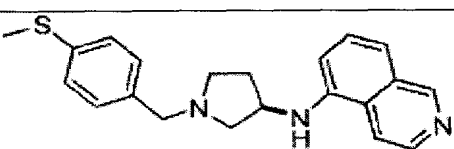
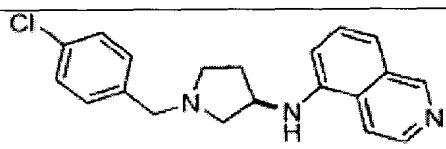
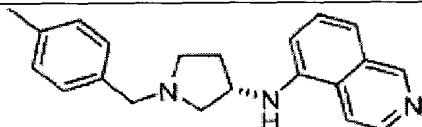
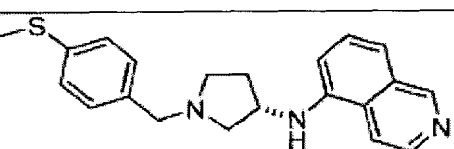
	Ácido 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético	
1.120	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.121	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.122	 N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzil)acetamida	1c, 7, 8, 9, 10, 13, 16c
1.123	 (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.124	 (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.125	 Ácido (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)acético	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.126		1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

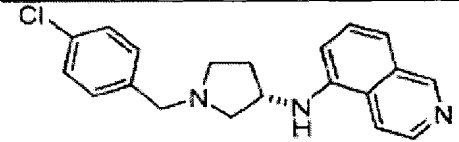
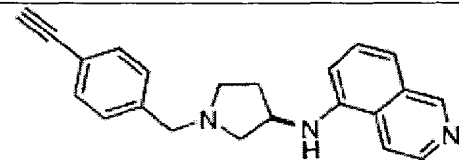
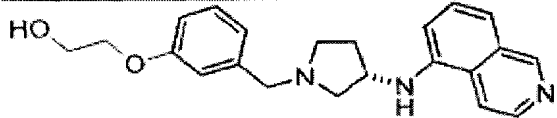
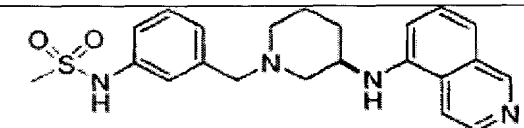
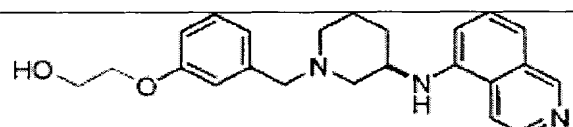
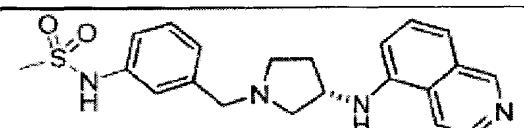
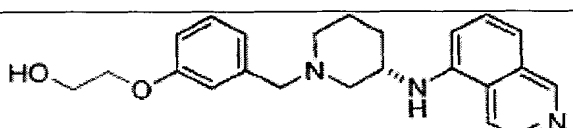
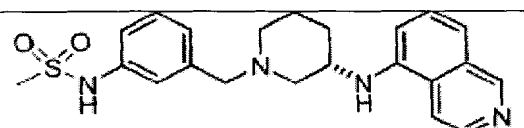
	(R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-N-(piridin-3-il)acetamida	
1.127	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-1-morfolinoetanona	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.128	 (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.129	 (3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)metilfosfonato de (R)-dietila	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.130	 2-(3-((4-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	1c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
1.131	 (R)-N-(1-benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.132	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.133	 (R)-N-(1-(4-metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.134		1c, 7, 8, 9, 10

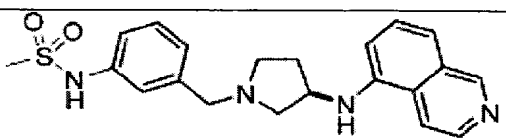
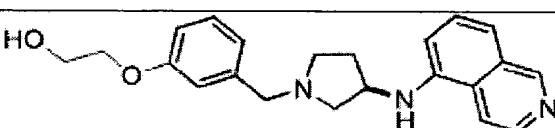
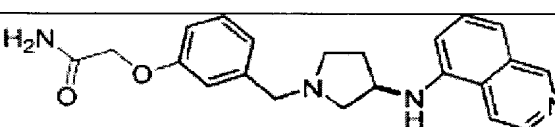
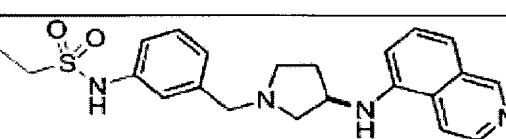
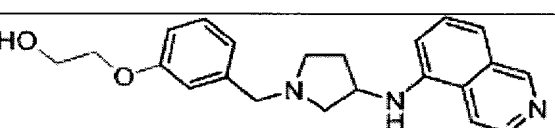
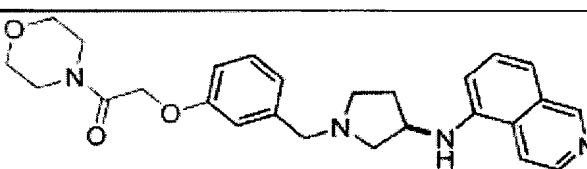
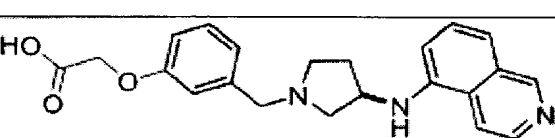
	(R)-N-(1-(4-bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	
1.136	 (R)-N-(1-(4-etilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.137	 (R)-N-(1-(2,4-dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
1.138	 (R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina	1c, 7, 8, 9, 10
2.001	 N-(1-(4-metoxibenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.002	 N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.003	 3-((3-isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.004	 N-(4-((3-isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.005	 N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c

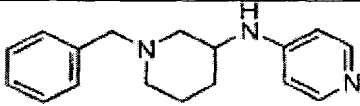
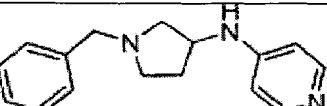
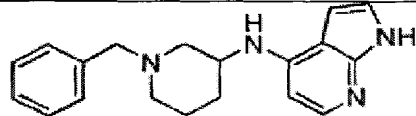
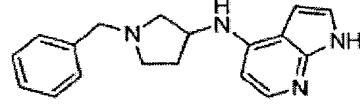
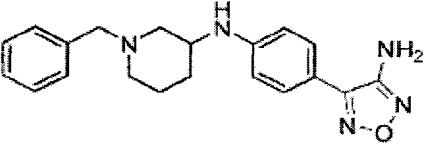
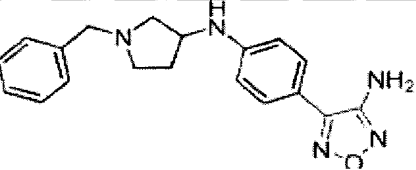
2.006	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.007	 3-((3-isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila	2c, 7, 8, 9, 10, 12, 15c
2.008	 N-(4-((3-isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.009	 N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.010	 N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperdin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.011	 N-(1-(3-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.012	 N-(1-(4-(ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.013	 N-(1-benzilazepan-4-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10

2.014	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.015	 N-(1-(3-(trifluormetil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.016	 N-(1-(3,4-diclorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.017	 N-(1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.018	 N-(1-(3-trifluormetil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.019	 (S)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.020	 (R)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.021	 (R)-N-(1-(4-ciclopropiltio)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e

2.022	 (R)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.023	 (S)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.024	 (S)-N-(1-(4-ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.025	 (R)-N-(1-(4-metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.026	 (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e
2.027	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.028	 (S)-N-(1-(4-metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.029	 (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 12b, 15c, 15e

2.030	 (R)-N-(1-(4-clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10
2.031	 (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina	2c, 7, 8, 9, 10, 11, 14c
2.032	 (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.033	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.034	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.035	 (S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.036	 (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.037	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

	(S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	
2.038	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.039	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.040	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)acetamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.041	 (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.042	 2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)etanol	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.043	 (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)-1-morfolinoetanona	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d
2.044	 Ácido (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenóxi)acético	2c, 7, 8, 9, 10, 12a, 15c, 15d

3.001	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)piridin-4-amina	3c, 7, 8, 9, 10
3.002	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)piridin-4-amina	3c, 7, 8, 9, 10
4.001	 N-(1-benzilpiperidin-3-il)-1H-pirrol[2,3,b]piridin-4-amina	4c, 7, 8, 9, 10
4.002	 N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3,b]piridin-4-amina	4c, 7, 8, 9, 10
5.001	 4-(4-(1-benzilpiperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina	5a, 7, 8, 9, 10
5.002	 4-(4-(1-benzilpirrolidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina	5a, 7, 8, 9, 10

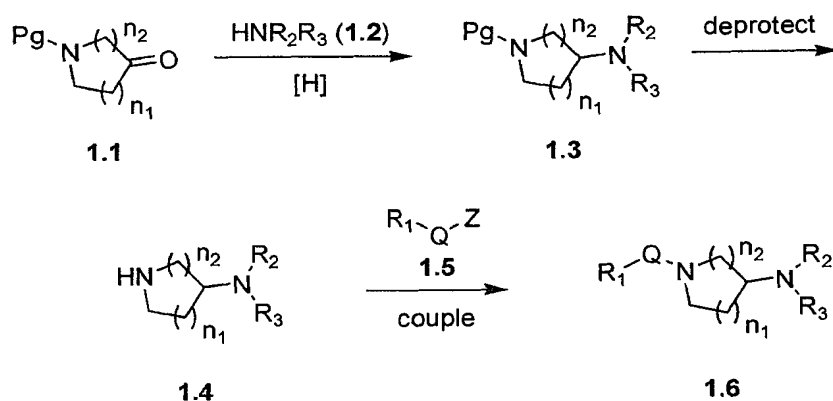
Preparação de compostos de Fórmula I e Fórmula II

A presente invenção está adicionalmente direcionada a procedimentos para preparar compostos de Fórmula I e Fórmula II. Abordagens gerais para preparações dos das Fórmulas são descritos no Esquema 1 e Esquema 2. Aqueles usualmente versados na técnica irão reconhecer que os materiais de partida podem ser variados e etapas adicionais podem ser empregadas para produzir os compostos abrangidos pela presente invenção. Em alguns casos, a proteção de certas funcionalidades reativas pode ser necessária para conseguir algumas das transformações acima. No geral, a necessidade quanto a tais grupos protetores bem como das condições necessárias para anexar e remover tais grupos serão evidentes por aqueles usualmente versados na técnica de síntese orgânica.

Aqueles usualmente versados na técnica irão reconhecer diversas metodologias sintéticas que podem ser empregadas para preparar prodrugas não tóxicas farmaceutica-

mente aceitáveis, por exemplo, prodrugas acilados, dos compostos dessa invenção.

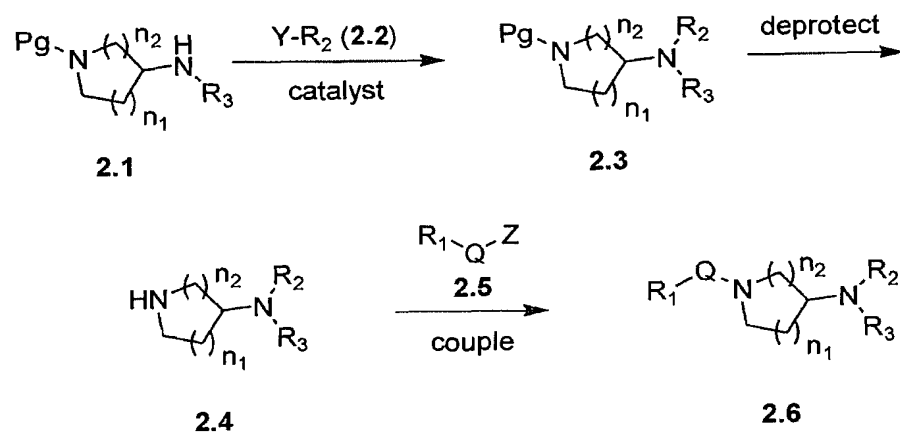
Esquema 1



A preparação de materiais descritos pelas fórmulas é mostrada no Esquema 1.

- 5 Nesse Esquema, uma cetona heterocíclica protegida 1.1 facilmente disponível utilizando preparações bem conhecidas na literatura, é tratada com uma amina 1.2 sob condições de aminação redutora, utilizando tipicamente um agente redutor boroidreto tal como triacetóxi-
- boroidreto de sódio. A diamina protegida 1.3 resultante é desprotegida utilizando condições apropriadas para a escolha do grupo protetor, por exemplo, condições ácidas para um grupo
- protetor BOC ou condições redutoras para um grupo CBZ. O produto desprotegido 1.4 é
- então acoplado com um parceiro de acoplamento 1.5 com funcionalidade Q-Z que seja ade-
- quado para introduzir o substituinte $\text{R}_1\text{-Q}$. Exemplos típicos de reações de acoplamento com
- 1.5 incluem aaminação redutora com um aldeído, alquilação com um haleto de alquila, e aci-
- lacao com um haleto de acila ou haleto de sulfonila. Essa reação de acoplamento proporcio-
- 15 na o composto 1.6, um exemplo das substâncias descritas pelas fórmulas.

Esquema 2



Uma preparação adicional dos materiais descritos pela Fórmula I e Fórmula II é mostrado no Esquema 2. Nesse Esquema, uma diamina protegida 2.1, facilmente disponível utilizando preparações bem conhecidas na literatura, é deixado reagir com uma forma ade-

quadamente ativada do substituinte R_2 , 2.2, opcionalmente em presença de um catalisador. Exemplos de grupos ativadores Y incluem haletos e triflatos, e catalisadores paládio são tipicamente usados. Essa reação de acoplamento produz o produto diamina protegida 2.3, que é análogo à diamina protegida 1.3 no Esquema 1, e que é elaborada na mesma sequência de transformações para produzir 2.6, o yield 2.6, um exemplo das substâncias descritas pelas fórmulas. Como as aminas protegidas 2.1 são facilmente disponíveis na forma oticamente ativa utilizando métodos bem conhecidos na literatura, os métodos do Esquema 2 proporcionam métodos convenientes para preparar os compostos das Fórmulas em forma oticamente ativa. Será notado que modificações dos dois esquemas sintéticos apresentados acima utilizando procedimentos bem conhecidos irão permitir a preparação de outros elementos no escopo das Fórmulas.

A proteção apropriada dos grupos funcionais interferentes pode ser importante para a obtenção da reação satisfatória de 2.1 e 2.2 para produzir 2.3. Em particular, quando R_2 é indazolil, a proteção de qualquer nitrogênio indazol não substituído é crítica para o sucesso da reação. Grupos protetores preferidos nessa situação são p-metoxibenzil (PMB) e 2-tetrahidropiranil (TP), com TP sendo muito preferido. O uso do grupo protetor TP proporciona altos rendimentos nas etapas de proteção, acoplamento, e desproteção, e permite ao grupo protetor ser removido sem a necessidade quanto a reagentes limpadores, os quais são de outro modo necessários para uma desproteção limpa.

Composição Farmacêutica e Uso

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas são formulações farmaceuticamente aceitáveis compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um ou mais compostos de Fórmula I e/ou Fórmula II, seus sais, solvatos, e/ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis. O veículo farmaceuticamente aceitável pode ser selecionado por aqueles usualmente versados na técnica utilizando os critérios convencionais. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, soluções, suspensões, emulsões, microemulsões, soluções micelares, géis e pomadas de base aquosa e não aquosa. Os veículos farmaceuticamente ativos podem também conter ingredientes que incluem, mas não estão limitados a, soluções eletrólitos salino e aquosos; agentes osmóticos iônicos e não iônicos tal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, glicerol, e dextrose; ajustadores de pH e tampões tal como sais de hidróxido, hidrônio, fosfato, citrato, acetato, borato, trometamina; antioxidantes tal como sais, ácidos e/ou bases de bissulfito, sulfito, metabissulfito, tiossulfito, ácido ascórbico, acetil cisteína, cisteína glutathione, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferóis, e palmitato de ascorbila; tensoativos tal como lecitina, fosfolipídios, incluindo mas não limitado a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidil inositol; poloxâmeros e ploxaminas, polisorbatos tal como polisorbato 80, polisorbato 60, e polisorbato 20, poliéteres tal como polietileno glicóis e

polipropileno glicóis; polivinilas tal como álcool polivinílico e povidona; derivados celulose tal como metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose e hidroxipropil metilcelulose e seus sais; derivados de petróleo tal como óleo mineral e petrolato branco; gorduras tal como lanolina, leo de amendoim, óleo de palma, óleo de soja; mono-, di- e triglicerídeos; polímeros de ácido acrílico tal como gel de carbopoxipolimetileno, e polissacarídeos tal como dextranos, e glicosaminoglicanos tal como hialuronato de sódio. Tais veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser preservados contra a contaminação bacteriana utilizando conservantes bem conhecidos, esses incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, ácido etilenodiaminotetracético e seus sais, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, timerosal, e álcool fenietílico, ou podem ser formulados como uma formulação não conservada para uso simples ou múltiplo.

Em uma modalidade da invenção, as composições são formuladas como preparações oftálmicas de uso tópico, com um pH de cerca de 3-9, preferivelmente 4 a 8. Os compostos da invenção estão no geral contidos nessas formulações numa quantidade de pelo menos 0,001% em peso, por exemplo, 0,001% a 5% em peso, preferivelmente de cerca de 0,003% até cerca de 2% em peso, com uma quantidade de cerca de 0,02% até cerca de 1% em peso sendo muito preferido. Para administração tópica, uma a duas gotas dessas formulações são aplicadas à superfície do olho uma a quatro vezes por dia de acordo com o critério da rotina do médico assistente. Em uma modalidade da invenção, as composições são formuladas como formulações farmacêuticas aquosas compreendendo pelo menos um composto de Fórmula I e/ou Fórmula II numa quantidade de 0,001 -2% p/v, e um agente de tonicidade para manter uma tonicidade entre 200-400 mOsm/kG, em que o pH da formulação é de 3-9.

Em ainda uma outra modalidade, In yet uma outra modalidade, a formulação farmacêutica aquosa compreende pelo menos um composto de Fórmula I e/ou Fórmula II numa quantidade de 0,001-2% p/v, um ou mais agentes complexantes e/ou solubilizantes, 0,01-0,5% conservante, 0,01 - 1% agente quelante, e um agente de tonicidade para manter uma tonicidade entre 200-400 mOsm/kG, em que o pH da formulação é 4-8. A quantidade preferida do composto é de 0,01-1% p/v.

A aplicação de tais preparações de uso oftálmico pode ser feita utilizando um único flaconete de dose unitária em que a inclusão de um conservante pode ser evitada. Alternativamente, a preparação de uso oftálmico pode estar contida em um recipiente gotejador pretendido para uso múltiplo. Em um tal caso, o recipiente de produto multiuso pode ou não conter um conservante, especialmente na eventualidade da formulação ser autoconservante. Além disso, o recipiente gotejador é projetado para aplicar um certo volume fixo da preparação de produto em cada gota. O volume típico de gota de tal preparação de uso oftálmico irá variar na faixa de 20 - 60 microlitros, preferivelmente 25 -55 microlitros,

mais preferivelmente 30 - 50 microlitros, com 35 - 50 microlitros sendo muito preferido.

Glaucoma é uma doença oftálmica que leva à falha visual irreversível. O glaucoma primário de ângulo aberto é caracterizado pela resistência anormalmente alta à drenagem do fluido (humor aquoso) proveniente do olho. A contratilidade celular e alterações na aderência célula-célula e célula-trabécula na rede trabecular são os maiores determinantes da resistência ao fluxo. Os compostos da presente invenção induzem uma perturbação farmacológica transiente de ambos a contratilidade celular e aderências celulares, principalmente por meio da ruptura das estruturas citoesqueléticas actomiosina-associadas e/ou a modulação das suas interações com a membrana. A alteração da contratilidade das células da rede trabecular leva à expansão da drenagem na superfície. A perda da aderência célula-célula, célula-trabécula pode influenciar o fluxo do fluido paracelular através do canal de Schlemm ou alterar a rota do fluxo de fluido através do tecido canalicular adjacente da rede trabecular. Ambos os mecanismos provavelmente reduzem a resistência da rede trabecular ao fluxo de fluido e desse modo reduzem a pressão intraocular em um modo terapêuticamente útil.

Os compostos da presente invenção são úteis para a modulação da cicatrização do ferimento após trabeculotomia. Os compostos em geral são menos tóxicos a ambas as células epiteliais corneais e células endoteliais que os antimetabolitos tal como 5-fluorouracil ou mitomycin C. Os compostos inibem a contratilidade conduzida por actomiosina, levando à deterioração do sistema microfilamentar actina e perturbação de sua ancoragem membranar, o que enfraquece as aderências da matriz celular extracelular. Essas propriedades inibem a formação da cicatriz no ferimento e desse modo reduzem a falha fistular em seguida da cirurgia.

Uma freqüente complicação da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraoculares (IOL) é a posterior opacificação da cápsula (PCO); um tipo de catarata secundária provida pelas células epiteliais residuais em seguida da remoção das lentes. A perturbação das aderências actina citoesquelética e focal através da inibição rho quinase pode facilitar a remoção cirúrgica da totalidade das células provenientes da bolsa capsular e desse modo reduzir a PCO.

A angiogênese é caracterizada pelo desenvolvimento de nova vasculatura a partir dos vasos pré-existentes e desempenham um papel central nos processos fisiológicos tal como a embriogênese, formação da cicatriz do ferimento e função reprodutiva feminina, bem como eventos patofisiológicos incluindo câncer, artrite reumatóide e retinopatia diabética. O crescimento e a metástase de tumores é criticamente dependente da angiogênese. A angiogênese é um processo multietapas que envolve células endoteliais citoesqueléticas (EC) na migração, proliferação e estabilização de barreira. A angiogênese está também envolvida em diversas doenças oculares tal como degeneração macular devido à idade, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, angiogênese corneal, neovascularização coroidal,

neovascular, glaucoma, tumorigênese ocular. Os requerentes acreditam que as interações entre o citoesqueleto e a apoptose estejam envolvidas nas rotas intracelulares por meio das quais ocorre a formação do tubo angiogênico. Os compostos da presente invenção são úteis em inibir a angiogênese e tratar tumores e doenças oftálmicas associadas com a angiogênese.

A regulação da actina citoesqueletal é importante na modulação do transporte de fluido. Fármacos antimitóticos interferem com a resposta antidiurética, implicando fortemente no fato de que a integridade citoesqueletal é essencial para essa função. Esse papel do citoesqueleto no controle do transporte epitelial é uma etapa necessária na translocacao de agregados de partícula contendo canal água e na sua aplicação à membrana apical. A reorganização citoesqueletal dependente da osmolaridade e a expressão de específicas proteínas de estresse são componentes importantes do sistema regulatório envolvido na adaptação das células medulares relativamente ao estresse osmótico. Os compostos da presente invenção são úteis na condução da função e modulação do transporte de fluido, particularmente na modulação do transporte de fluido na superfície ocular.

Inibidores de proteína quinase Rho-associada, devido à sua regulação da contratilidade da musculatura lisa, são úteis no tratamento de vasoespasmos, especificamente vasoespasma retinal. A relaxação da vasculatura retinal aumenta as taxas de perfusão proporcionando desse modo um mecanismo protetor (reduzida apoptose e necrose) em doenças retiniais e retinopatias tal como glaucoma, hipertensão ocular, degeneração macular relacionada com a idade ou retinite pigmentosa. Adicionalmente, esses inibidores quinase regulam a permeabilidade endotelial vascular e como tal pode desempenhar um papel vasoprotetor relativamente aos diversos agentes aterogênicos.

A presente invenção proporciona um método de redução da pressão intraocular, incluindo tratamento do glaucoma tal como glaucoma primário de ângulo aberto; um método de tratar a constrição do campo visual; um método de inibir a formação de cicatriz do ferimento após trabeculotomia; um método de tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lentes intraocular; um método de inibir angiogênese; um método de modular o transporte de fluido na superfície ocular; um método de controlar vasoespasma; um método de aumentar a perfusão tecidual; um método de neuroproteção; e um método de vasoproteção relativamente a agentes aterogênicos. O método compreende as etapas de identificar um indivíduo com necessidade do tratamento, e administrar ao indivíduo um composto de Fórmula I ou Fórmula II, numa quantidade eficaz para alterar a actina citoesqueletal, tal como mediante inibir as interações actomiosina. Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é administrada de modo local ao olho (por exemplo, tópica, intracameral, intravitreal, subretinal, subconjuntival, retrobulbar ou por meio de um implante) na forma de formulações de uso oftálmico. Os com-

postos da invenção podem ser combinados com conservantes, tensoativos, melhoradores de viscosidade, melhoradores de penetração, bioadesivos, antioxidantes, tampões, cloreto de sódio e água, todos oftalmicamente adequados, para formar uma suspensão, emulsão, microemulsão, gel ou solução estéril de uso oftálmico, aquosos ou não aquosos, para formar as composições da invenção.

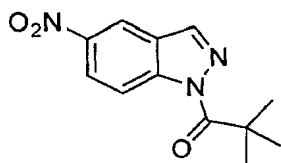
Os compostos ativos revelados aqui podem ser administrado aos olhos de um paciente através de quaisquer meios adequados, mas são preferivelmente administrados mediante administração de um líquido ou suspensão gel do composto ativo na forma de gotas, borrifo ou gel. Alternativamente, os compostos ativos podem ser aplicados ao olho por meio de lipossomas. Adicionalmente, os compostos ativos podem ser infundidos do filme lacrimal por meio de uma bomba-cateter. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido em um dispositivo de liberação contínua ou seletiva, por exemplo, membranas tal como, mas não limitado a, aqueles empregados no Ocusert™ System (Alza Corp., Palo Alto, CA). Como uma modalidade adicional, os compostos ativos podem estar contidos dentro, carregados por, ou anexados a lentes de contato que são colocadas sobre o olho. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido dentro de um esfregão ou esponja que pode ser aplicado à superfície ocular. Uma outra modalidade da presente invenção envolve o composto ativo contido dentro de um borrifo líquido que pode ser aplicado à superfície ocular. Uma outra modalidade da presente invenção envolve uma injeção do composto ativo diretamente para dentro dos tecidos lacrimais ou por sobre a superfície do olho.

Adicionalmente à administração tópica dos compostos ao olho, os compostos da invenção podem ser administrados de modo sistêmico através de quaisquer métodos conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica quando utilizados para os propósitos descritos acima.

A invenção é adicionalmente ilustrada através dos exemplos apresentados adiante, os quais não são para serem considerados como limitantes do escopo da invenção aos específicos procedimentos neles descritos.

EXEMPLOS

Exemplo 1



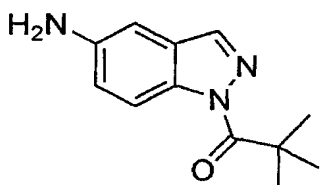
2,2-Dimetil-1-(5-nitro-1H-indazol-1-il)propan-1-ona

Um frasco de fundo redondo de 4L com 3 saídas equipado com uma entrada de nitrogênio e agitador mecânico foi carregado com uma solução de 5-nitroindazol (80,0 g,

0,49 mol) em tetraidrofurano (1 L). A mistura foi resfriada a 0 °C e trietilamina (85,4 mL, 0,61 mol) foi acrescentado. À mistura foi acrescentado cloreto de pivaloila (63,4 mL, 0,52 mol) gota a gota durante um periodo de 15 minutos. A reação foi deixada aquecer até 20 °C durante um periodo de 2 horas. A reação foi filtrada e concentrada até um óleo amarelo escuro. Ao óleo foi acrescentado cloreto de metileno (60 mL). A polpa resultante foi agitada vigorosamente, produzindo um precipitado branco que foi isolado por filtração. O sólido foi secado em um forno de vácuo a 40 °C de um dia para o outro para propiciar o composto título (95 g,)

Exemplo 2

Maleato de 1-(5-Amino-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

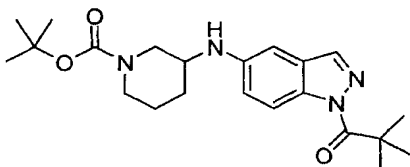


Em um vaso reacional de aço inox de 0,5 L foram acrescentados 2,2-dimetil-1-(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (25,0 g, 0,10 mol), etanol (300 mL) e 10% paládio em carvão (2,0 g, 1,9 mmol). O vaso foi selado, evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes, e evacuado e reenchido com hidrogênio a 517 kPa (75 psi). À medida que o hidrogênio era consumido, o vaso era reenchido até que a pressão de 517 kPa (75 psi) fosse mantida. O vaso foi desgaseificado e a mistura reacional foi removida, filtrada sobre celite, e concentrado para produzir o produto desejado como um óleo amarelo (~22 g, rendimento 100%). O produto bruto foi dissolvido em etanol (220 mL). A solução de ácido maleico (11,8 g, 0,10 mol) em etanol (60 mL) foi acrescentado em uma porção. A mistura foi agitada vigorosamente. À medida que um precipitado começava a se formar, a mistura era resfriada a 0 °C e agitada por trinta minutos. O precipitado foi isolado por filtração e secado em um forno de vácuo a 30 °C de um dia para o outro para proporcionar o composto título como um sólido (30 g, 90%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,45 (s, 9H), 6,22 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).

Exemplo 3

3-(1-Pivaloil-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

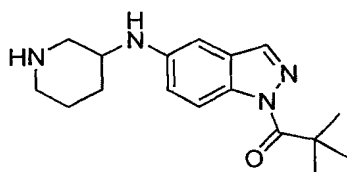


Em um frasco de fundo redondo de 1L com 3 saídas equipado com uma entrada de

nitrogênio e agitador mecânico foi acrescentado 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila (14,2 g, 0,07 mol), 1,2-dicloroetano (300 mL), e sal maleato de 1-(5-amino-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (23,0 g, 0,07 mol). O vaso foi purgado com nitrogênio e agitado a 20 °C por uma hora. Triacetóxi-boroidreto de sódio (19,0 g, 0,09 mol) foi acrescentado, e a reação foi monitorada por TLC analítico até completação. A reação foi diluída com 100 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi isolada, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura para propiciar o composto título como um sólido amarelo (25,0 g, 91%).

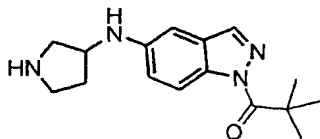
Exemplo 4

2,2-Dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona



Em um frasco de fundo redondo de 1L com 3 saídas equipado com um funil adicional e uma barra magnética de agitação foram acrescentados 3-(1-pivaloil-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila (25,0 g, 0,06 mol) e diclorometano (150 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e ácido trifluoracético (150 mL) foi acrescentado gota a gota. A reação foi monitorada por HPLC quanto ao desaparecimento do material de partida. Quando do término a reação foi concentrada para produzir o sal trifluoracetato do produto desejado. Ácido trifluoracético residual foi removido o trifluoracético foi removido sob vácuo. O sal foi convertido à sua base livre mediante particionar entre 75 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila (300 mL). A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o composto título como um sólido amorfo (15,5 g, 83%).

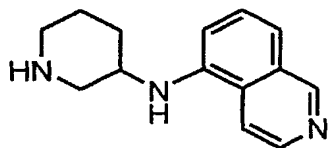
Exemplo 5



2,2-Dimetil-1-(5-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona

A reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e sal maleato de 1-(5-amino-1*H*-indazol-1-il)- 2,2-dimetilpropan-1-ona utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

Exemplo 6

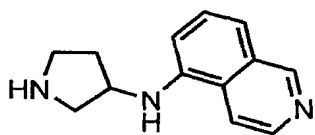


N-(Piperidin-3-yl)isoquinolin-5-amina

A reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e isoquinolin-5-amina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

5

Exemplo 7

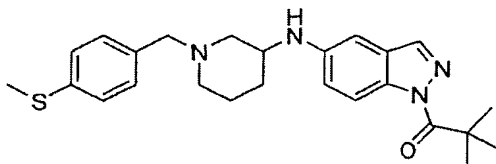


N-(Pirrolidin-3-yl)isoquinolin-5-amina

Reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e isoquinolin-5-amina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

10

Exemplo 8

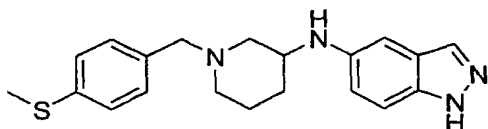


2,2-Dimetil-1-(5-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)propan-1-ona

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram combinados 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)propan-1-ona (0,250 g, 0,8 mmol), 1,2-dicloroetano (5 mL), 4-(metiltio)benzaldeído (0,127 g, 0,8 mmol), ácido acético glacial (50 μ L, 0,8 mmol), e triacetóxi-boroidreto de sódio (0,229 g, 1,1 mmol). A reação foi evacuada e reenchida com nitrogênio. A reação foi monitorada por HPLC e estava completa quando do desaparecimento da amina de partida. A reação foi diluída com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e diclorometano (5 mL). Após mistura, a fase orgânica foi isolada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir o produto bruto. Cromatografia do resíduo em sílica gel produziu o composto título como um sólido esbranquiçado (250 mg, 69%).

20

Exemplo 9

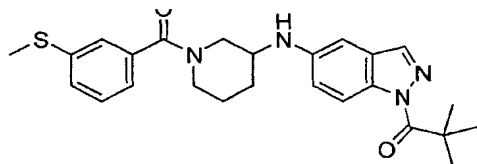


N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.008

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram acrescentados 2,2-dimetil-1-(5-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (250 mg, 0,6 mmol), metanol (5 mL), e metóxido de sódio (93 mg, 1,7 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente até que o material de partida estivesse consumido como monitorado por HPLC. A mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavado com água (2 x 10 mL), e a fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura para propiciar o composto título (180 mg, 89%).

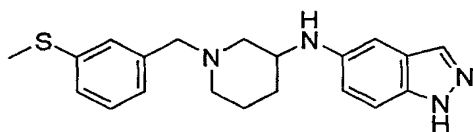
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 10

2,2-Dimetil-1-(5-(1-(3-(metiltio)benzoil)piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona

A uma solução de ácido 3-(metiltio)benzóico (200 mg, 1,2 mmol) in DMF (4,5 mL) foi acrescentado na sequência iodidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (345 mg, 1,75 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (186 mg, 1,2 mmol) e diisopropiletilamina (0,630 mL, 3,6 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 10 min, 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (300 mg, 1,0 mmol) foi acrescentado em uma porção. A solução foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio de um dia para o outro. A solução foi derramada em 1,0 M HCl (20 mL), extraída duas vezes com EtOAc, e as fases orgânicas foram lavadas com 10% NaOH, secadas sobre Na₂SO₄ e evaporado. Cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com EtOAc/heptano, produziu o composto título como uma espuma amarelo claro (240 mg, 53%).

Exemplo 11

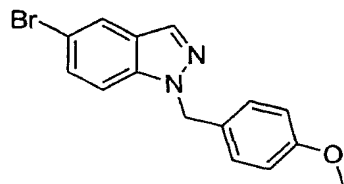
*N*-(1-(3-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.040

Em um frasco de fundo redondo foi acrescentado 2,2-dimetil-1-(5-(1-(3-(metiltio)benzoil)-piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona (240 mg, 0,655 mmol) e THF (3 mL). A solução foi aquecida a 60 °C e complexo sulfeto de dimetil-borano em TF (3,0 mL de uma solução 2,0M em TF, 6,0 mmol) foi acrescentado, deixando o sulfeto de dimetila

ser removido por detecção. Após o material de partida ser consumido, a reação foi evaporada, 5N NaOH (10 mL) foi acrescentado, e a mistura foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas foram secadas, evaporadas, e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel, eluindo com 3/1 - EtOAc/Heptano para propiciar o composto título (95 mg, 41%).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

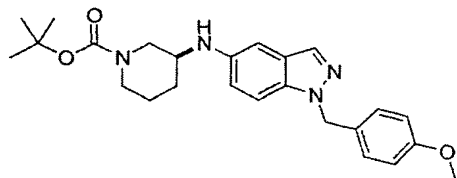
Exemplo 12



5-Bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol

- 10 A uma suspensão de KOtBu (8,13 g, 72,4 mmol) em TF (60 mL) foi acrescentado 5-bromo-1H-indazol (12,98 g, 65,9 mmol) em TF (60 mL). Após 30 min, cloreto de 4-metoxibenzila (9,38 mL, 69,2 mmol) foi acrescentado (puro) e a solução amarelo pálido resultante foi agitada por 48 h. A reação foi inativada pela adição de solução saturada de NH_4Cl , e a mistura foi extraída com EtOAc. A evaporação da fase orgânica seguida pela
- 15 cromatografia em coluna do resíduo em sílica gel, eluindo com 1/9 - EtOAc/heptano, propiciou o composto título, que foi recristalizado a partir de tolueno/heptano (1/5) para propiciar o composto título como cubos incolores (7,65 g, 37%). Também recuperado na cromatografia foi 5-bromo-2-(4-metoxibenzil)-2H-indazol (8,0 g, 38%)

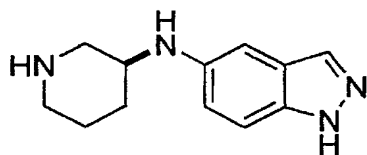
Exemplo 13



- 20 3-(1-(4-Metoxibenzil)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila
- A uma solução de 5-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol (870 mg, 2,75 mmol) em tolueno (10 mL) foi acrescentado sucessivamente 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila (660 mg, 3,3 mmol), ter-butoxido de sódio (475 mg, 5 mmol), e rac-(±)-BINAP (180 mg, 0,29 mmol). O frasco foi evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes, após o que
- 25 Pd_2dba_3 (83 mg, 1,5 mol %) foi acrescentado. O frasco foi novamente purgado com nitrogênio três vezes, e foi então aquecido a 80 °C de um dia para o outro. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e então filtrada através de um bloco de celite, lavando com tolueno adicional. A solução de tolueno foi então carregada diretamente por sobre coluna de sílica gel que havia sido empacotada com heptano. A coluna recebeu uma descarga de 2

volumes de coluna, e então eluída com 40/60 - EtOAc/heptano para propiciar o composto título (1,00 g 82%).

Exemplo 14

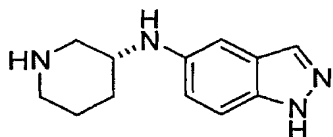


(S)-N-(Piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina

Uma solução de 3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butila (240 mg, 0,55 mmol) em TFA (2 mL) foi agitado na temperatura ambiente por 15 min, após o que o solvente foi evaporado. A cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo primeiro com diclorometano e então com 90:9:1 diclorometano:MeOH:NH₄OH, propiciou o material em que o grupo protetor BOC havia sido removido.

O resíduo assim obtido foi então dissolvido novamente em TFA (2 mL), juntamente com 1,3- dimetoxibenzeno (151 mg, 1,1 mmol) e foi aquecida ao refluxo de um dia para o outro. O TFA foi removido por evaporação, e o resíduo foi novamente submetido a cromatografia como descrito acima para propiciar o composto título (90 mg, 75% ao longo de 2 etapas).

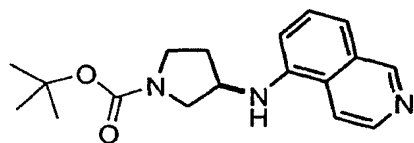
Exemplo 15



(R)-N-(Piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina

Reação de 5-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol e 3- aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 13 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 14 propiciou o composto título.

Exemplo 16

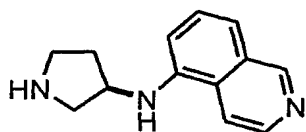


3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foram acrescentados 5-bromoisoquinolina (1,12 g, 5,4 mmol), tolueno (10 mL), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butila (1,00 g, 5,4 mmol), acetato de paládio (0,18 g, 0,8 mmol), rac-(±)-BINAP (0,500 g, 0,8 mmol), e carbonato de cézio (2,80 g, 8,6 mmol). O vaso foi evacuado, reenchido com nitrogênio e agitado a 80 °C por 12 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL), lavado com água (10 mL), e a fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada

para propiciar o composto título (1,00 g, 59%). Esse material foi de qualidade suficiente para ser usado sem purificação adicional.

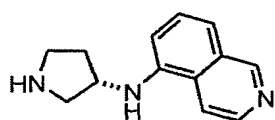
Exemplo 17



(R)-N-(Pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

- 5 Desproteção de 3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butíla seguindo o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

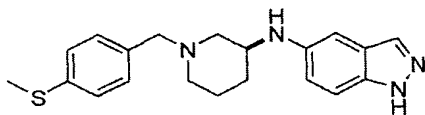
Exemplo 18



(S)-N-(Pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

- 10 Reação de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butíla e 5-bromoisoquinolina utilizando o método do Exemplo 16 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

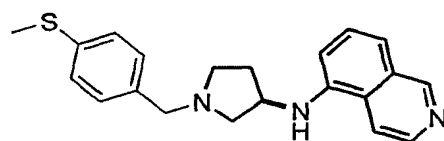
Exemplo 19



S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.075

- 15 Reação de (S)-N-(piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina e 4-(metiltio)- benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando TtLF como o solvente reacional propiciou o composto título.

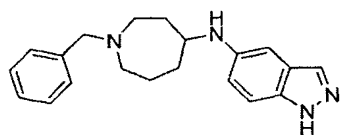
Exemplo 20



(R)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.026

- 20 Reação de R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina e 4-(metiltio)- benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

Exemplo 21



N-(1-Benzilazepan-4-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.031

O composto título foi preparado por reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com 4-oxoazepan-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 3, desproteção utilizando o método do Exemplo 4, reação com benzaldeído
5 seguindo o método do Exemplo 8, e desproteção final utilizando o método do Exemplo 9.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,80-2,57 (m, 4H), 2,05-1,27 (m, 8H).

Exemplos 22 - 81

Reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com
10 os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 22 - 81 :

Exemplo 22

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.001

¹H RMN (DMSO-*d*⁶300 MHz): δ 12,53 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,22 (d, J
15 = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,05 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 3,47 (bs, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H) 1,22 (m, 1H).

Exemplo 23

3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.002

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,5
20 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

Exemplo 24

N-(4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 1.003

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30-7,26
25 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 25

N-(1-(Bifenil-4-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.009

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,43-7,29 (m, 6H), 6,84 (m,
30 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,56 (dd, J = 10,2, 21,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,55 (m, 3H).

Exemplo 26

N-(1-(1*H*-Imidazol-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.010

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 5H),
35 6,82 (m, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,56 (dd, J = 13,5, 27,3 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 27

N-(1-(4-(Pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.011

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,15 (bs, 1), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (bs, 1H), 3,53 (bs, 2H), 3,23 (m, 5H),
5 2,83 (bs, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 28

N-(1-(4-Morfolinobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.012

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,84 (m, 4H), 3,87 (m, 4H),
10 3,60 (bs, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 29

N-(1-(4-Isobutilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.013

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30
15 (m, 5H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Exemplo 30

N-(1-(4-Butilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.014

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (d, J =
20 9,6 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 4H), 1,30 (sex, J = 7,8 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

Exemplo 31

N-(1-(4-Isopropoxibenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.015

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,83 (m, 4H),
25 4,52 (p, J = 6 Hz, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (bs, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,73 (m, 2H) 1,57 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 6H).

Exemplo 32

N-(1-(2,3-Dimetilbenzil)piperidin-3-yl)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.016

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 3H) 6,82 (m, 2H),
30 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 33

N-(1-(4-(Etiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.017

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,15 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,95 (bs, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,5, 20,7 Hz, 2H), 2,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H),
35 2,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 34

2-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.018

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,79 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (bs, 1H), 3,50 (dd, J = 11,7, 24,3 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,77 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 35

N-(1-(4-((Dimetilamino)metil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.019

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,30 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,59 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,2, 18,6 Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H).

Exemplo 36

N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.020

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,0 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,53 (dd, J = 13,2, 18,9 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,72 (m, 1H).

Exemplo 37

N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.021

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,0 (bs, 1H), 3,62 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,72 (m, 1H).

Exemplo 38

N-(1-(4-(Trifluorometoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.022

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 2H).

Exemplo 39

N-(1-(4-Isopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.023

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H), 1,15 (m, 6H).

Exemplo 40

N-(1-(2,4-Dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.024

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,48-2,30 (m,

3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,68 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 41

(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanol, Composto 1.025

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,2 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (bs, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 42

N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.026

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,3-7,23 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 13,5, 21,6 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 43

4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila, Composto 1.027

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,3-7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 4,85 (bs, 1H), 4,28 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75-3,53 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 44

N-(1-(4-(Metiltiometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.028

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,3-7,23 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 45

N-(1-(4-(Metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.029

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 10,2, 19,5 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 46

N-(1-(4-(Tiofen-2-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.030

Exemplo 47

N-(1-(4-(Dimetilamino)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.032

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 48

N-(1-(4-Etilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.033

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,30 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,16 (m,

2H), 6,82 (m, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50-2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 49

N-(1-(4-Etinilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.034

5 Preparado por desproteção de Composto 1.027 utilizando o método do Exemplo 4.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 50

10 *N*-(1-(4-(Aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.035

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61-3,4 (m, 5H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 51

15 1-(4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanona, Composto 1.036

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,57 (dd, J = 13,5, 24,9 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 52

20 *N*-(1-(4-Vinilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.037

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 10,8, 17,7 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 53

25 4-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.038

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 21,6 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 54

30 2-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.039

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 55

35 *N*-(1-(3-(Metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.041

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 6,83 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,63 (m, 1H) 3,55 (dd, J = 13,5,

34,2 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 56

3-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)prop-2-in-1-ol, Composto

5 1.042

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (bs, 1H) 3,48 (dd, J = 13,2, 19,8 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,42 (bs, 2H), 2,27 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 57

10 4-(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)but-3-in-1-ol, Composto 1.043

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,55 (bs, 1H) 3,47 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (bs, 2H), 2,26 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 58

15 N-(1-(4-(Ciclopropiletil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.044

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,33-7,15 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H) 3,48 (dd, J = 13,5, 19,5 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 4H).

Exemplo 59

20 N-(1-(3-Bromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.045

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H) 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,14 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,90 (bs, 1H), 3,59 (m, 1H) 3,47 (dd, J = 13,5, 15,3 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,41 (bs, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 60

25 3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenol, Composto 1.046

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H) 3,47 (dd, J = 12,9, 20,1 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,42 (bs, 2H), 2,36 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 61

30 N-(1-(3-Etilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.047

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,40 (bs, 2H), 2,30 (bs, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 62

35 N-(1-(3-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.048

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,60

(m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,2, 21,6$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,45 (bs, 2H), 2,32 (bs, 1H), 1,77 (m, 2H) 1,61 (m, 3H).

Exemplo 63

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

5 Composto 1.051

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, $J = 10,8, 35,1$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

Exemplo 64

10 N-(1-(Benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.052

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 21,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (m, 4H) 6,81 (m, 3H), 3,60 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 65

15 N-(1-((2,3-Dihidrobenczo[b][l,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina,

Composto 1.053

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,75 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,29 (m, 1H) 6,81 (m, 5H), 4,25 (s, 4H), 3,60 (bs, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

20 Exemplo 66

N-(1-(Benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.054

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,58 (m, 3H).

Exemplo 67

25 3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzamida, Composto 1.055

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,15 (bs, 1H), 5,80 (bs, 1H), 3,60 (m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,5, 23,1$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

30 Exemplo 68

3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzenosulfonamida, Composto

1,056

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,10 (bs, 1H), 5,7 (bs, 1H), 3,60 (m, 1H) 3,56 (dd, $J = 13,5, 23,1$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 69

3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamato de ter-butila,
Composto 1.057

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,80 (bs, 1H), 4,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,68-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H),
5 2,45- 2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 70

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)etanol, Composto
1.058

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,5$
10 Hz, 1H), 6,83 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,60 (m, 1H) 3,47 (dd, $J = 14,1, 27,3$ Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 71

5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenol, Composto 1.059

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,5$
15 Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 1,2, 7,5$ Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,3 (m, 1H).

Exemplo 72

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetato de etila, Composto
20 1,060

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,95-6,82 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

Exemplo 73

25 N-(1-(3-(Aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.061

Preparado por desproteção do Composto 1.057 utilizando o método do Exemplo 4.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 9,0$
Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,05 (m, 3H) 3,95 (m, 2H), 3,80 (m, 1H) 3,70 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,43-2,13 (m, 3H), 1,80-1,3 (m, 3H).

30 Exemplo 74

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.063

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 2,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,43 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

35 Exemplo 75

N-(1-(3-Etoxibenil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.065

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,90-

6,76 (m, 5H), 4,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H) 3,60 (m, 1H) 3,44 (dd, J = 13,2, 17,1 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 76

5 N-(1-(3-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.066

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,30-7,05 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H) 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 77

10 /N-(1-(2-Metoxibenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.067

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,25 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (bs, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Exemplo 78

15 5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-iodofenol, Composto 1.068

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 3,62 (m, 1H) 3,43 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 79

20 N-(1-(3-(4-Clorofenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.069

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,24 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 2,1, 6,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,1, 6,6 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,6 (m, 1H) 3,48 (dd, J = 13,5, 18,9 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 80

25 N-(1-(3-(3-(Trifluorometil)fenoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.070

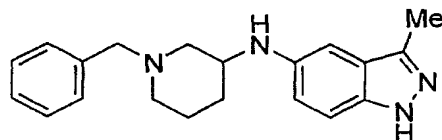
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,6 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

30 Exemplo 81

N-(1-(2,5-Dibromobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.071

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2-7,05 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,65 (m, 1H) 3,48 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,5-2,30 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

35 Exemplo 82



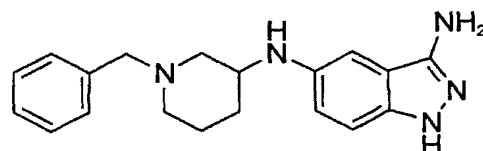
N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.049

O composto título foi preparado por reação de 1-(5-amino-3-metil-1*H*-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona com 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 3, desproteção utilizando o método do Exemplo 4, reação com benzaldeído

5 seguindo o método do Exemplo 8, e desproteção final utilizando o método do Exemplo 9.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,4-7,18 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 2H).

Exemplo 83



*N*⁵-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1*H*-indazol-3,5-diamina, Composto 1.050

Reação de 3,5-diamino-1*H*-indazol-1-carboxilato de ter-butila com 1-benzilpiperidin-3-ona utilizando o método do Exemplo 8, com a modificação que cianoboroidreto de sódio foi usado como o agente redutor e metanol foi usado como o solvente, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,55 (bs, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplos 84 - 89

Reação de 2,2-dimetil-1-(5 -(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com os apropriados aldeídos utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 84 - 89:

Exemplo 84

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.004

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

Exemplo 85

3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 1.005

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,7 (bs, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,05 (bs, 1), 3,65 (s, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Exemplo 86

5 N -(4-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 1.006

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,18 (bs, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,75 (m, 1H).

Exemplo 87

10 N -(1-(4-(3-(Dimetilamino)propoxi)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.007

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,45 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,26 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

15 Exemplo 88

N -(1-(3,4-Diclorobenzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.062

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 6,84 (m, 3H), 4,05 (bs, 1), 3,60 (s, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Exemplo 89

20 N -(1-(3-(Trifluorometil)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.064

Exemplos 90 - 92

Reação de (R)- N -(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando THF como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 90 - 92:

25 Exemplo 90

(R)- N -(1-(3,4-Difluorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.073

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

30 Exemplo 91

(R)- N -(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.074

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 3H).

35 Exemplo 92

(R)- N -(1-(4-Etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.076

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H),

6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplos 93 - 98

Reação de (S)-N-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 e utilizando THF como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 93 - 98:

Exemplo 93

(S)-N-(1-(3,4-Difluorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.072

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

Exemplo 94

(S)-N-(1-(4-Etínilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.077

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 9,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 95

(S)-N-(1-(4-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.078

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,40 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,2, 21,0 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 96

(S)-N-(1-(4-Metoxibenzil)piperidin-3-yl)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.079

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,91-6,80 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 1,80-1,40 (m, 5H).

Exemplo 97

(S)-N-(1-(3,4-Diclorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.080

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,0 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 13,8, 18 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H).

Exemplo 98

(S)-N-(1-(4-Clorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.081

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

Exemplo 99

N-(1-Benzilazepan-4-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.013

O composto título foi preparado por reação de isoquinolin-5-amina com ter/-butil 4-oxoazepane-1-carboxilato utilizando o método do Exemplo 3, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 e reação com benzaldeído seguindo o método do Exemplo 8. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,46-7,25 (m, 7H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 7H).

Exemplos 100 - 109

Reação de N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 100 - 109:

Exemplo 100

N-(1-(4-Metoxibenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.001

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 101

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.002

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,63 (dd, J = 10,8, 22,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 102

3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 2.003

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,78 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 22,5 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 103

N-(4-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 2.004

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1), 3,78 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 104

N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.009

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (bs, 1H), 3,78 (bs,

1H), 3,51, (dd, J = 12, 30 Hz, 2H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 4H).

Exemplo 105

N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.010

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H) 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,78 (bs, 1H), 3,54, (m, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,00-0,80 (m, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 106

10 N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.011

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,10 (m, 5H) 6,99 (m, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,54, (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,72 (m, 2H).

Exemplo 107

N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.012

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,46-7,25 (m, 7H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,55, (dd, J = 12, 30 Hz, 2H), 2,7-2,5 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6 Hz, 20 2H), 0,70 (s, 2H).

Exemplo 108

N-(1-(3,4-Diclorobenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.014

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (bs, 1), 3,78 (bs, 1H), 3,49 (dd, J = 13,5, 32,4 Hz, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 109

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.015

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,0 (bs, 1), 3,80 (bs, 1H), 3,60 (dd, J = 13,5, 29,7 Hz, 2H), 2,70-2,30 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 110 - 116

Reação de N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 110 - 116:

Exemplo 110

N-(1-(4-(Metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.005

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4

Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 111

5 *N*-(1-Benzilpirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.006

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

10 Exemplo 112

3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila, Composto 2.007

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 7,5, 10,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60- 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 113

N-(4-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida, Composto 2.008

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,47-7,27 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,14 (bs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,47 (bs, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 114

N-(1-(3,4-Diclorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.016

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 3,6, 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 115

N-(1-(4-Metoxibenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.017

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (bs, 1), 4,20 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 116

N-(1-(3-(Trifluorometil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.018

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplos 117 - 122

Reação de (R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 117 - 122:

Exemplo 117

5 (R)-N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.020

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

10 Exemplo 118

(R)-N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.021

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10, (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 119

(R)-N-(1-(4-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.022

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 120

(R)-N-(1-(4-Metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.025

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14, (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 121

30 (R)-N-(1-(4-Chlorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.027

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 122

35 (R)-N-(1-(4-Etinilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.031

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,17 (m, 1H),

3,67 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 3,3, 9,9 Hz, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplos 123 - 128

Reação de (S)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 123 - 128:

Exemplo 123

(S)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.019

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 124

(S)-N-(1-(3-Ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.023

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Exemplo 125

(S)-N-(1-(4-(Ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto

2.024

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10, (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 126

(S)-N-(1-(4-Metilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.028

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14, (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 127

(S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.029

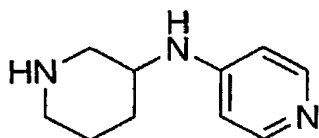
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 128

(S)-N-(1-(4-Clorobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.030

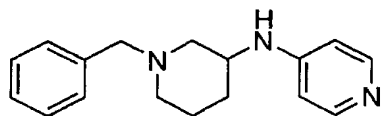
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 1H) 2,60-2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 129 (Exemplo Profético)

*N*-(Piperidin-3-il)piridin-4-amina

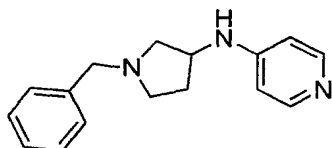
Reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-aminopiridina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propicia o composto título.

Exemplo 130 (Exemplo Profético)

*N*-(1-Benzilpiperidin-3-il)piridin-4-amina, Composto 3.001

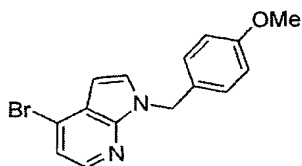
Reação de *N*-(piperidin-3-il)piridin-4-amina com o benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propicia o composto título.

Exemplo 131 (Exemplo Profético)

*N*-(1-Benzilpirrolidin-3-il)piridin-4-amina, Composto 3.002

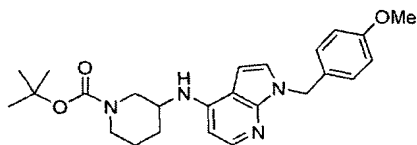
Reação de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-aminopiridina utilizando o método do Exemplo 3 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4 propicia o intermediário pirrolidina, que é reagido com benzaldeído seguindo o método do Exemplo 8 para produzir o composto título.

Exemplo 132 (Exemplo Profético)

4-Bromo-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*A*]piridina

Reação de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina com cloreto de 4-metoxibenzila seguindo o método do Exemplo 12 propicia o composto título.

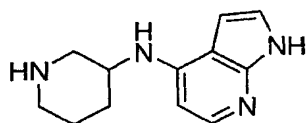
Exemplo 133 (Exemplo Profético)



5 3-(1-(4-Metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

Reação de 4-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina com 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butila seguindo o método do Exemplo 13 propicia o composto título.

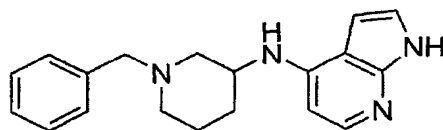
Exemplo 134 (Exemplo Profético)



10 *N*-(Piperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina

Desproteção de 3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 14 propicia o composto título.

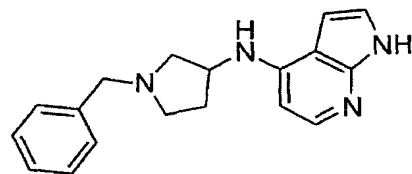
Exemplo 135 (Exemplo Profético)



N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina, Composto 4.001

15 Reação de *N*-(piperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina com benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propicia o composto título.

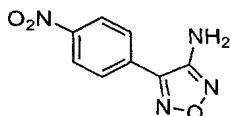
Exemplo 136 (Exemplo Profético)



N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina, Composto 4.002

20 Aplicação da sequência reacional descrita nos Exemplos 133 até 135, com a modificação de que 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila é substituto para o 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butila, propicia o composto título.

Exemplo 137

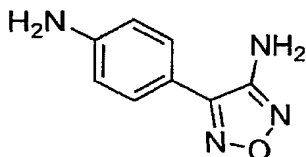


4-(4-Nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Em um frasco de fundo redondo foram acrescentados 2-(4-nitrofenil)acetonitrila (5,00 g, 30,8 mmol) e etanol (25 mL). A suspensão foi resfriada a 0 °C e etóxido de sódio em etanol (12,0 mL, 3,08 M, 27,0 mmol) foi acrescentado gota a gota. A reação imediatamente se tornou rosa brilhante. Após 10 minutos, nitrito de amila (5,42 g, 46,2 mmol) foi acrescentado gota a gota. A reação se tornou verde escuro. Após 20 minutos, a reação solidificou, e o sólido foi quebrado e um adicional de 25 mL de etanol foi acrescentado. Após uma hora, o RMN indicou que a reação estava completa. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com 1 M HCl, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada e secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com 20% EtOAc/heptano, produziu o composto título como um sólido amarelo (5,40 g, 92%).

O produto acima (4,00 g, 20,9 mmol) foi combinado em um frasco de fundo redondo com carbonato de potássio em água (40 mL, 3,00 M, 120 mmol), e hidroxilamina em água (13,8 mL, 15,1 M, 208 mmol). A mistura foi agitada a 95 °C de um dia para o outro, após o que a camada aquosa foi descartada e o óleo restante foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, secadas sobre MgSO₄, e filtrada. O produto bruto foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com 30% EtOAc/hexane, para propiciar o composto título como um sólido amarelo (2,00 g, 46%).

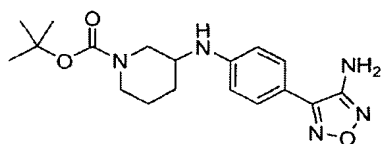
Exemplo 138



4-(4-Aminofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

4-(4-Nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina (0,500 g, 2,42 mmol), dicloreto de estanho (1,61 g, 8,49 mmol), e água (0,306 mL, 17,0 mmol) foram combinados em acetato de etila (20 mL) em um frasco de fundo redondo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e cloreto de metileno foi acrescentado, e a mistura foi lavada três vezes com NaOH aquoso. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada para propiciar o composto título como um sólido amarelo (400 mg, 94%).

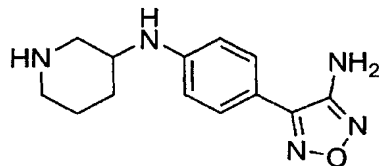
Exemplo 139



3-(4-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butila

Reação de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila e 4-(4-aminofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina utilizando o método do Exemplo 3 propiciou o composto título.

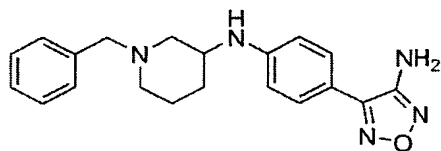
Exemplo 140



5 4-(4-(Piperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Desproteção de 3-(4-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)fenilamino)-piperidin-1-carboxilato de ter-butila utilizando o método do Exemplo 4 propiciou o composto título.

Exemplo 141

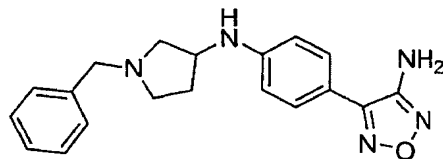


4-(4-(1-(4-Benzilpiperidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina, Composto 5.001

10 Reação de 4-(4-(piperidm-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina com benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 5H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,5 (bs, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5, 17,7 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,50-2,31 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

15 Exemplo 142

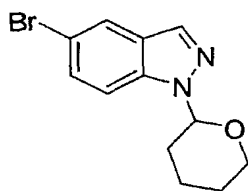


4-(4-(1-(4-Benzilpirrolidin-3-ilamino)fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-amina, Composto 5.002

Aplicação da sequência reacional descrita nos Exemplos 139 até 141, com a modificação de que 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-butila é substituto para 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butila, propiciou o composto título.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 5H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 2,50-2,31 (m, 2H), 1,95 (bs, 1H), 1,70 (m, 1H).

Exemplo 143

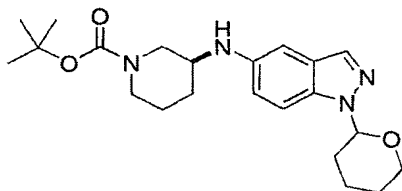


5-Bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 5-bromo-1H-indazol (25,00 g, 0,127 mol, 1,0 eq), e diclorometano (100 mL). À suspensão foi acrescentado
 5 dihidropirano (32,0 g, 0,381 mol, 3,0 eq) e uma quantidade catalítica de para-tolueno-sulfonato de piridínio (3,19 g, 0,0127 mol, 0,10 eq). A mistura foi agitada de um dia para o outro, e na manhã estava uma solução limpa. O cloreto de metileno foi lavado sequencialmente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, 10% ácido cítrico, e foi então evaporada. A cromatografia do resíduo em sílica gel, eluindo com
 10 EtOAc/heptano, produziu o composto título como um líquido incolor (28,00 g, 79%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,8, 9,0$, 1H), 5,66 (dd, $J = 3,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 3H).

Exemplo 144



15 3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3S)-terbutila

Um frasco de fundo redondo de 500 mL com uma barra de agitação foi carregado com 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (28,0 g, 0,0996 mol, 1,00 eq), (S)-3-amino-Boc-piperidina (21,75 g, 0,109 mol, 1,09 eq), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (4,75
 20 g, 5,18 mmol, 0,052 eq), BINAP racêmico (7,44 g, 12,0 mmol, 0,12 eq), e terbutóxido de sódio (28,7 g, 0,299 mol, 3,00 eq). O frasco contendo os sólidos foi então evacuado e reenchido com nitrogênio três vezes com desgaseificação. Piridina (200 mL) foi então acrescentado, e o frasco foi novamente purgado três vezes com vácuo e nitrogênio. A mistura escura esverdeada foi então agitada a 55°C de um dia para o outro sob uma
 25 atmosfera de nitrogênio. Na manhã, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com 250 mL EtOAc, lavada três vezes com porções de 250 mL de 10% NaHSO_4 , e a fase orgânica foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em tolueno e carregado por sobre uma coluna de sílica que havia sido empacotada com heptano. A coluna foi lavada com 5 volu-

mes de coluna de heptano, após o que o produto desejado foi eluído com EtO Ac/heptano, para proporcionar o composto título como uma espuma amarelo pálida (2,4 g, 81%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 8H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 145

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pipeiridin-1- carboxilato de (3*R*)-ter-butila

10 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (R)-3-amino-Boc-piperidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 146

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-ter-Butila

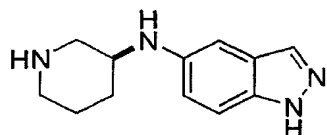
15 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (S)-3-amino-Boc- pirrolidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 147

3-(1-(Tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-ter-Butila

20 Acoplamento de 5-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol com (R)-3-amino-Boc-pirrolidina utilizando o método do Exemplo 144 propiciou o composto título.

Exemplo 148



Dicloridrato de (S)-*N*-(Piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3*S*)-ter-butila (32,4 g, 0,0809 mol, 1,00 eq) e EtOH (500 mL). À solução de etanol foi acrescentado 4N HCl em dioxano (40,0 mL, 160 mol, 2,0 eq), e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 h, produzindo uma solução marrom escura não homogênea. A solução foi então aquecida a 75 °C com um agitador mecânico e mantida nessa temperatura por 2 h, após o que ela foi resfriada até a temperatura ambiente. Uma grande quantidade de sólido branco fino foi observada se formar e foi coletada por filtração, e a torta do filtro foi lavada com acetato de isopropila (500 mL). O sólido foi secado em um forno de vácuo a 45 °C por 3 dias para produzir o composto título como um pó esbranquiçado (18,1 g, 77%).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz,

1H), 3,96 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Exemplo 149

Dicloridrato de (R)-N-(Piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 5 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplo 150

Dicloridrato de (S)-N-(Pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 10 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplo 151

Dicloridrato de (R)-N-(Pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina

- 15 Desproteção de 3-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-ter-butila utilizando o método do Exemplo 148 propiciou o composto título.

Exemplos 152 - 175

- 20 Reação de 2,2-dimetil-1-(5-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indazol-1-il)propan-1-ona com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 9 propiciou os compostos nos Exemplos 152 - 175:

Exemplo 152

N-(1-((1*H*-Indol-6-il)metil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.082

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,08 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 3,68-3,50 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 153

5-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-etinilfenol, Composto 1.083

Exemplo 154

- 30 3-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1-ol, Composto 1,084

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 3H).

- 35 Exemplo 155

N-(1-(3-(2-Aminoetoxy)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.085

Preparado por acoplamento com o aminoaldeído BOC-protégido, seguido por

desproteção utilizando o método do Exemplo 9.

Exemplo 156

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético acid, Composto 1.086

5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (bs, 2H), 4,32 (dd, $J = 12,9, 30,0$ Hz, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,00 (bs, 1H), 2,13 (bs, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (bs, 1H).

Exemplo 157

N-(1-(3-Amino-4-clorobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.089

10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,61 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 158

15 2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida, Composto 1.098

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,58 (bs, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (bs, 1H), 3,50 (dd, $J = 13,5, 23,7$ Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 159

20 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida, Composto 1.099

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,78 (bs, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 160 N-(1-((1H-Indol-5-il)metil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.100

30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,6 (bs, 2H), 3,65 (m, 2H) 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H) 1,65 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

Exemplo 161

2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol, Composto 1.101

35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 1,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,23 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,95 (dd, $J = 12,9, 28,2$

Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 162

N-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-clorofenil)metanosulfonamida,

5 Composto 1.102

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

10 Exemplo 163

Ácido 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acético,

Composto 1.103

Preparado por acoplamento do correspondente éster de ter-butila, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

15 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 164

20 2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)indolin-1-il)etanol, Composto 1.104

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

25 Exemplo 165

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acetamida,

Composto 1.105

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,96 (bs, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 166

N-(2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etil)acetamida,

Composto 1.111

35 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,75, 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 167

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetato de ter-butila,
Composto 1.112

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (s, 1H),
5 7,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,63 (m, 3H),
2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) 1,45 (s, 9H).

Exemplo 168

2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol, Composto
1.114

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 6,81 (d,
J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,61 (m,
2H), 3,57 (bs, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 169

Ácido 2-(5-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético,
15 Composto 1.119

Preparado por desproteção de Composto 1.112 utilizando o método do Exemplo 4.

Exemplo 170

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida, Composto
1.120

20 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7,2 Hz,
2H), 6,91 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,2
Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 1H),
1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 171

25 N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-N- metilmetanosulfonamida,
Composto 1.121

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 4H), 6,91
(dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (d, J =
10,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m,
30 1H), 1,40 (m, 1H).

Exemplo 172

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzil)acetamida, Composto
1.122

35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,15 (d, J = 6,9 Hz,
1H), 6,82 (m, 2H), 5,70 (bs, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5,
27,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 173

2-(3-((4-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.130

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,3-2,00 (m, 4H), 1,76-1,50 (m, 2H).

5 Exemplo 174

N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.087

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 2,1$ 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,5$, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 175

2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1,088

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplos 176 - 197

Reação de dicloridrato de (R)-N-(piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidret pode sódio foi usado como o redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 176 - 197:

Exemplo 176

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.092

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

Exemplo 177

(R)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

30 Composto 1.093

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 2,1$, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, $J = 10,8$, 35,1 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

Exemplo 178

35 (R)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida, Composto 1.106

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m,

2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,23 (bs, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 179

5 (R)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol,

Composto 1.108

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (m, 1H) 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

10 Exemplo 180

(R)-N-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina, Composto 1.110

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 181

15 (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.115

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,10 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

20 Exemplo 182

(R)-1-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol,

Composto 1.116

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 183

(R)-3-(3-(((S)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.117

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 30 3H), 4,10 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 184

(R)-1-(3-(((S)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol,

Composto 1.118

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 35 3H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplo 185

(R)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 1.123

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (dd, J = 13,5, 38,1 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 186

Ácido (R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético,

10 Composto 1.125

Preparado por acoplamento de te corresponding ter-butil ester, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (bs, 2H), 4,32 (dd, J = 12,9, 30,0 Hz, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,00 (bs, 1H), 2,13 (bs, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (bs, 1H).

Exemplo 187

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-N-(piridnil-3-il)acetamida, Composto 1.126

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 5,40 (bs, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,52 (dd, J = 13,5, 21,0 Hz, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 188

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)phenoxi)-1-morfolinoetanona,

25 Composto 1.127

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 5,40 (bs, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,62 (bs, 9H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H).

Exemplo 189

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona, Composto 1.128

Exemplo 190

(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)metilfosfonato de (R)-dietila, Composto 1.129

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (m, 4H) 3,59 (bs, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 2H) 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Exemplo 191

(R)-N-(1-(Benzofuran-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.131

Exemplo 192

(R)-N-(1-(4-Clorobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.132

5

Exemplo 193

(R)-N-(1-(4-Metilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.133

Exemplo 194

(R)-N-(1-(4-Bromobenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.134

Exemplo 195

10

(R)-N-(1-(4-Etilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.136

Exemplo 196

(R)-N-(1-(2,4-Dimetilbenzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.137

Exemplo 197

(R)-N-(1-(Benzo[b]tiofen-5-ilmetil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto

15 1.138

Exemplos 198 - 204

Reação de dicloridrato de (S)-N-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoborodireto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 198 - 204:

20

Exemplo 198

(S)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina, Composto 1.075

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,8 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,3-7,18 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,56 (m, 3H).

25

Exemplo 199

(S)-2-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.090

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,2 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 3,50 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H) 1,59 (m, 3H).

30

Exemplo 200

(R)-N-(3-((3-(1*H*-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.091

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,61 (m, 1H) 3,53 (dd, J = 10,8, 35,1 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 3H).

35

Exemplo 201

(S)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)acetamida,

Composto 1.107

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,23 (bs, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Exemplo 202

(S)-2-(6-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol-1-il)etanol,

Composto 1.109

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Exemplo 203

(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1,2-diol,

Composto 1.113

Exemplo 204

(S)-*N*-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 1.124

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (dd, J = 13,5, 38,1 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplos 205 - 206

Reação de dicloridrato de (R)-*N*-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidreto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 205 - 204:

Exemplo 206

(R)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto

1,096

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 206

(R)-*N*-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

Composto 1.097

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H),

7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 2,1$ 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,5$, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplos 207 - 208

- 5 Reação de dicloridrato de (S)-N-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 com a variação de que cianoboroidreto de sódio foi usado como redutor e metanol foi usado como o solvente reacional propiciou os compostos nos Exemplos 207 - 208:

Exemplo 207

- 10 (S)-2-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 1.094
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 208

- 15 (S)-N-(3-((3-(1H-Indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 1.095
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,90 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 2,1$ 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,5$, 34,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Exemplo 209

2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.042

Reação de N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com 3-(2- hidroxietoxi)benzaldeído utilizando o método do Exemplo 8 propiciou o composto título.

- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,1$, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 3,6$, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

- 30 Exemplos 210 - 211

Reação de (R)-N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 210 - 211:

Exemplo 210

(R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

- 35 Composto 2.033

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),

5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 35,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 211

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.034

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 38,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,12 (bs, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 212 - 214

Reação de (S)-N-(piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 212 - 214:

Exemplo 212

(S)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.036

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,54 (dd, J = 13,2, 38,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,12 (bs, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplo 213

(S)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida, Composto 2.037

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,55 (dd, J = 13,5, 35,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H).

Exemplos 214 - 220

Reação de (R)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 214- 220:

Exemplo 214

(R)-N-(1-(4-(Metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina, Composto 2.026

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (bs, 1H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 215

(R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida,

Composto 2.038

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,89-2,72 (m, 3H),
5 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 216

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.039

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H),
10 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 217

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida, Composto
15 2.040

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,1, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H),
6,91 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (m, 1H),
2,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

Exemplo 218

(R)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida,

Composto 2.041

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
25 4,67 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 21,6 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 219

(R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)-1- morfolinoetanona,
Composto 2.043

30 Exemplo 220

Ácido (R)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acético,

Composto 2.044

Preparado por acoplamento do composto éster, seguido por desproteção utilizando o método do Exemplo 4.

35 Exemplos 220 - 222

Reação de (S)-N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina com os aldeídos apropriados utilizando o método do Exemplo 8 propiciou os compostos nos Exemplos 220 - 222:

Exemplo 221

(S)-2-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol, Composto 2.032

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 222

10 (S)-N-(3-((3-(Isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metano-sulfonamida, Composto 2.035

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,89-2,72 (m, 3H), 15 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

Exemplo 223

Ensaio de Inibição da Rho quinase

Inibição da atividade de ROCK2 foi determinada utilizando o IMAP™ Screening Express Kit (Molecular Devices product number #8073). ROCK2 kinase (UpstateChemicon #14-451) e substrato peptídeo marcado com fluoresceína FI-AKRRRLSSLRA (Molecular Devices product number R7184) foi pré-incubado com o composto de teste por 5 minutos em tampão contendo 10 mM Tris-HCl pH 7,2, 10 mM MgCl₂, e 0,1% BSA. Em seguida da pré-incubação, 10 μM ATP foi acrescentado para iniciar reação. Após 60 minutos na temperatura ambiente, solução ligante da Molecular Devices IMAP™ foi acrescentada para 25 ligar o substrato fosforilado. Após 30 minutos de incubação em presença de microesferas de IMAP™ a polarização da fluorescência foi lida e a relação foi registrada como mP. Os resultados da IC₅₀ foram calculados utilizando o software Prism da Graphpad.

Esse ensaio demonstra a capacidade de um composto em inibir ROCK2 em um ensaio in vitro utilizando a enzima isolada. Muitos dos compostos estudados inibiram ROCK2 30 com uma IC₅₀ abaixo de 10 μM, muitas dessas inibições abaixo de 1 μM. Os compostos mais potentes nesse ensaio apresentaram valores IC₅₀ abaixo de 250 nM. Compostos possuindo valores IC₅₀ de ROCK2 da ordem de 2 μM ou abaixo têm se mostrado possuir eficácia em numerosos estudos utilizando modelos in vivo nos processos de doença descritos nesse pedido, especificamente em modelos de elevados IOP e glaucoma. Ver Tian et al., Arch. 35 Ophtalmol. 116: 633-643, 1998; Tian et al., Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 40: 239-242, 1999; Tian, et al., Exp. Eye Res. 68: 649-655; 1999; Sabanay, et al., Arch. Ophtalmol. 118: 955-962, 2000; Volberg, et al., Cell Motil. Cytoskel. 29: 321-338, 1994; Tian, et al., Exp. Eye Res.

71: 551-566, 2000; Tokushige, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. ScL. 48: 3216-3222, 2007; Honjo, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. ScL 42: 137-144, 2001.

Tabela II.

Dados de Ensaio Rho quinase

Composto	IC ₅₀ ROCK, nM
1.001	358
1.002	1.230
1.003	6.190
1.004	254
1.005	2.290
1.006	2.750
1.007	3.440
1.008	65,8
1.009	1.610
1.010	2.800
1.011	12.200
1.012	12.200
1.013	3.660
1.014	4.690
1.015	9.980
1.016	135
1.017	215
1.018	2.410
1.019	13.400
1.020	251
1.021	553
1.022	1.610
1.023	334
1.024	107
1.025	588
1.026	2.130
1.027	6.600
1.028	1.310
1.029	11.700
1.031	1.750
1.032	1.940

1.033	86,9
1.034	69,1
1.035	208
1.036	1.020
1.037	69,5
1.038	2.760
1.039	328
1.040	144
1.041	137
1.042	4.400
1.043	11.700
1.044	6.510
1.045	586
1.046	156
1.047	57,0
1.048	721
1.049	604
1.050	1.040
1.051	62,6
1.052	15,3
1.053	189
1.054	132
1.055	472
1.056	435
1.057	194
1.058	47,5
1.059	32,0
1.060	87,2
1.061	282
1.062	155
1.063	223
1.064	165
1.065	326
1.066	232
1.067	1.850
1.068	660

1.069	6.050
1.070	6.680
1.071	5.590
1.072	58,5
1.073	111
1.074	71,6
1.075	74,5
1.076	111
1.077	53,1
1.078	63,1
1.079	102
1.080	162
1.081	30,1
1.082	30,4
1.083	7.310
1.084	274
1.085	1,680
1.086	310
1.087	280
1.088	651
1.089	29,4
1.090	354
1.091	49,4
1.092	406
1.093	101
1.094	466
1.095	647
1.096	1.300
1.097	276
1.098	250
1.099	25,8
1.100	45,9
1.101	68,5
1.102	34,3
1.104	107
1.105	172

1.106	69,2
1.107	148
1.108	367
1.109	242
1.111	591
1.112	2.030
1.113	859
1.114	1.490
1.115	555
1.116	862
1.117	323
1.118	1.400
1.119	3.630
1.120	109
1.121	578
1.122	254
1.123	135
1.124	59,2
1.125	879
1.130	2.710
2.001	98,8
2.002	2.580
2.003	5.720
2.004	3.710
2.005	1.780
2.006	73,9
2.007	3.620
2.008	3.650
2.009	368
2.010	1.240
2.011	4.090
2.012	14.900
2.013	1.490
2.014	1.670
2.015	4.190
2.016	716

2.017	322
2.018	632
2.019	4.080
2.020	820
2.021	1.900
2.022	311
2.023	15.700
2.024	8.920
2.025	29,9
2.026	6.330
2.027	120
2.028	789
2.029	3.140
2.030	2.460
2.031	87,1
2.032	5.330
2.033	3.060
2.034	4.010
2.035	3.240
2.036	160
2.037	3.060
2.038	112
2.039	101
2.040	273
2.041	168
2.043	383
2.044	433

Exemplo 224

Ensaio de Morfologia de Células NIH/3T3

Células NIH/3T3 foram desenvolvidas em DMEM-H contendo glutamina e soro bovino 10% Colorado. As células foram submetidas a passagens de regularização antes de atingirem confluência. Dezoito a 24 horas antes do experimento, as células foram dispostas por sobre placas com 24 cavas de fundo redondo revestidas com Poli-1-Lysina. No dia do experimento, o meio de cultura celular foi removido e foi substituído com o mesmo meio contendo de 10 nM a 25 μ M do composto de teste, e as células foram incubadas por 60 minutos at 37 °C. O meio de cultura foi em seguida removido e as células foram lavadas com PBS

morno e fixadas por 10 minutos com paraformaldeído 4% morno. As células foram permeabilizadas com 0,5% Triton-X, marcadas com ftaloidina conjugada a TRITC e imageadas utilizando um microscópio epifluorescente Nikon Eclipse E600 para determinar o grau de ruptura actina. Os resultados foram expressos como uma pontuação numérica indicando o grau de ruptura observado da actina citoesquelética na concentração de teste, variando de 0 (sem efeito) a 4 (ruptura completa), e tiveram a média de pelo menos 2 determinações.

A totalidade dos compostos testados apresentou atividade mensurável no ensaio de morfologia celular, com muitos dos compostos proporcionando substanciais efeitos na actina citoesquelética na concentração de teste (pontuação de 2 a 1 μ M). O ensaio demonstra que a atividade de inibição in vitro de ROCK do composto pode se manifestar propriamente nas alterações de morfologia, tal como desmontagem e alteração da fibra com estresse actina nas aderências focais em células de contato levando a inibição da contração celular conduzida por actomiosina. Essas alterações morfológicas são consideradas proporcionar a base para os benéficos efeitos farmacológicos procurados no contexto dos processos de doença descritos nesse pedido, especificamente no rebaixamento da elevada IOP em olhos hipertensos por meio do aumentado efluxo através da rede trabecular.

Tabela II

Dados de Ensaio de Morfologia Celular

Composto	Pontuação da célula a 1 μ M
1.002	1,4
1.004	1,8
1.005	1,3
1.006	2
1.008	2
1.024	2,4
1.025	2
1.034	2
1.039	2
1.041	2,5
1.046	2,5
1.048	1,5
1.051	2,5
1.052	2,8
1.062	2,3
1.066	2
2.002	1,8
2.006	2,8

2.008	1
2.016	1,8
2.017	2
2.018	1,8
2.026	2

Exemplo 225

Ensaio Farmacocinéticos Oculares

O fluido intraocular (humor aquoso) foi coletado de coelhos brancos New Zealand para determinar as farmacocinéticas corneais e da câmara anterior de formulações contendo os Compostos 1.008, 1.039, e 1.051. Cada animal foi submetido a dose bilateralmente com 2 X 10 μ l de 25 mM de cada composto de teste (em solução 10 mM de salino tamponado em acetato, 0,01% cloreto de benzalcônio, 0,05% EDTA, pH 4,5) ou com veículo. Durante a instilação, as pálpebras superior e inferior foram imobilizadas e o composto foi administrado ao aspecto superior do globo deixando fluir através da superfície ocular. Em seguida da instilação, o ato de piscar os olhos foi impedido por 30 segundos. O humor aquoso foi coletado de 30 minutos a 8 horas em seguida da instilação tópica utilizando uma agulha calibre 30 inserida proximal ao limbo escleral corneal. Em seguida, 30 μ L do humor aquoso foi aspirado utilizando uma seringa de 300 μ L. Amostras do humor aquoso foram ensaiadas quanto à concentração do composto de teste utilizando sistema de ensaio LC/MS/MS. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com ao Protocolo ARVO quanto ao uso de animais em pesquisas óticas e de visão e de acordo com as normas do National Institutes of Health. Os resultados das concentrações observadas do humor aquoso com referência aos compostos de teste a 0,5, 2, e 4 horas após instilação nos olhos do animal são mostradas na Figura 1.

Esse ensaio farmacocinético mostra que os compostos da invenção quando dosados topicamente são capazes de penetrar o olho e conseguir concentrações adequadas no humor aquoso adequadas para proporcionar substancial inibição de ROCK sob o ponto de vista da ação, isto é, concentrações na ou acima da IC₅₀ do composto ROCK em questão. Adicionalmente, mostra-se que esses compostos podem apresentar diferentes perfis farmacocinéticos em dosagem oculares tópicas, com alguns compostos mostrando uma presença mais prolongada, enquanto que outros penetram rapidamente ao interior do olho e são prontamente limpos do humor aquoso.

Exemplo 226

Ensaio farmacodinâmico da Pressão Intraocular

Macacos cinomolgus adultos de ambos os sexos foram estudados. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com o Protocolo ARVO quanto ao uso de animais em

pesquisas óticas e de visão e de acordo com as normas do National Institutes of Health.

Antes da inclusão do estudo um oftalmologista treinado realizou um exame de luz de fenda para examinar a integridade do epitélio e do endotéio da córnea, presença de “flare” ou células na AC, e a claridade das lentes. Todos os animais estavam livres de anormalidades oculares quando estudados.

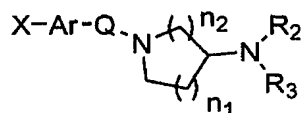
Em seguida das medições das bases de referência de IOP, formulações recém preparadas contendo veículo (solução 10 mM de salino tamponado em acetato, 0,01% cloreto de benzalcônio e 0,05% EDTA, pH 4,5) e um dos compostos 1.008 (2,8 mM), 1.039 (7,1 mM), 1.051 (1,4 mM), 1.074 (2,8 mM), 1.123 (2,8 mM), 2.038 (2,8 mM), ou 2.039 (2,8 mM), ou veículo sozinho foram administrados topicamente à parte central da córnea de animais deitados como duas gotas de 20 μ L em intervalos de 30 segundos, impedindo o piscar dos olhos entre as gotas. Os animais foram tratados duas vezes ao dia durante 3,5 dias às 8:00 h e às 16:00 h. Em seguida da administração, a IOP foi medida a cada hora durante 6 horas utilizando um tonômetro aplanado de pequeno campo Goldmann. Exames de luz de fenda foram conduzidos em 3 e 6 horas. A pressão intraocular de animais após tratamento com os compostos ou veículos de teste no dia 1 e dia 4 da hora 0 até a hora 6 é mostrada na Figura 2.

Esse ensaio farmacodinâmico mostra que os compostos da invenção são capazes de conseguir reduções significativas na pressão intraocular quando dosados topicamente em primatas normotensivos. Ele também mostra que esses compostos são bem tolerados na superfície ocular quando dosados em um modo terapêuticamente relacionada. A redução na pressão intraocular desse modo é o objetivo primário da presente terapia do glaucoma. O ensaio descrito aqui é o método mais amplamente aceito para a avaliação pré-clínica de agentes de rebaixamento da pressão intraocular.

A invenção, e o modo e processo de produção e utilização dela, são agora descritos em tais termos amplos, claros e concisos, de modo a permitir a qualquer pessoa usualmente versada na técnica pertinente a fazer uso da mesma. É para ser entendido que o mencionado até agora descreve as modalidades preferidas da invenção e que modificações podem ser feitas nela sem se afastar do escopo da presente invenção como apresentado pelas reivindicações. Para esclarecer particularmente os pontos distintivos desse assunto com respeito à invenção, as reivindicações apresentadas adiante concluem essa especificação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de Fórmula II:



Fórmula II

em que:

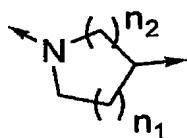
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

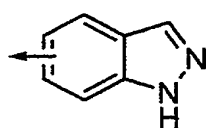
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por

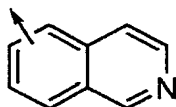


está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é R₂-1 ou R₂-2, opcionalmente substituídos:



R₂ - 1



R₂ - 2

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar

e cada um é independentemente selecionado do grupo consistindo de OR₈, NR₈R₉,

SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉,

OC(=O)NR₈R₉, e NR₈C(=O)NR₉R₁₀,

R₃-R₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R₈ é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil,

heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR₁₁, NR₁₁R₁₂, NO₂, SR₁₁, SOR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₁R₁₂, NR₁₁SO₂R₁₂, OCF₃, CONR₁₁R₁₂,

NR₁₁C(=O)R₁₂, NR₁₁C(=O)OR₁₂, OC(=O)NR₁₁R₁₂, e NR₁₁C(=O)NR₁₂R₁₃;

R₉ e R₁₀ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil,

cicloalquilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $OC(=O)NR_{14}R_{15}$, e $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que consiste em ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇ para formar um anel;

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo;

com a primeira condição de que se X for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então X contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, com a segunda condição de que se X for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então X contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e com a terceira condição de que se X estiver conectado a Ar por uma ligação -SO₂-, então R_2 não é R_2-2 substituído por nitrogênio ou oxigênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q é CH₂ e R₃ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n_1 é 1 ou 2 e n_2 é 1.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 - R_7 são H.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_8 é H, alquil, arilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, ou heterociclo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

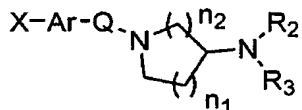
Composto 2.039, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.001, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.002, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.004, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.005, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.038, que é 4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.048, que é N-(1-(3-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.055, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-

il)metil)benzamida; Composto 1.056, que é 3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzenosulfonamida; Composto 2.002, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.003, que é 3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 2.005, que é N-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.007, que é 3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrila; Composto 1.003, que é N-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida; Composto 1.006, que é N-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida; Composto 1.007, que é N-(1-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.018, que é 2-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.039, que é 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.051, que é N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.058, que é 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)etanol; Composto 1.060, que é etil 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetato; Composto 1.084, que é 3-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-1-ol; Composto 1.085, que é N-(1-(3-(2-aminoetoxi)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.086, que é ácido 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético; Composto 1.087, que é N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.088, que é 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.090, que é (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.091, que é (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.092, que é (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.093, que é (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.094, que é (S)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.095, que é (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.096, que é (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 1.097, que é (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 1.098, que é 2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida; Composto 1.102, que é N-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-clorofenil)metanosulfonamida; Composto 1.111, que é N-(2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etil)acetamida; Composto 1.113, que é (S)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propano-1,2-diol; Composto 1.115, que é (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propano-1,2-diol; Composto 1.116, que é (R)-1-(3-(((R)-3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol; Composto 1.117, que é (R)-3-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propano-1,2-diol; Composto 1.118, que é (R)-1-(3-(((S)-3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)propan-2-ol; Composto

1.120, que é N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida; Composto 1.121, que é N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida; Composto 1.123, que é (R)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida; Composto 1.124, que é (S)-N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida; Composto 1.125, que é ácido (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético; Composto 1.126, que é (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-N-(piridin-3-il)acetamida; Composto 1.127, que é (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-1-morfolinoetanona; Composto 1.128, que é (R)-2-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona; Composto 1.129, que é (R)-dietil (3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)metilfosfonato; Composto 1.130, que é 2-(3-((4-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.004, que é N-(4-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida; Composto 2.008, que é N-(4-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)acetamida; Composto 2.032, que é (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.033, que é (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 2.034, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.035, que é (S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 2.036, que é (S)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.037, que é (S)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 2.038, que é (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida; Composto 2.039, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.040, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acetamida; Composto 2.041, que é (R)-N-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanosulfonamida; Composto 2.042, que é 2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)etanol; Composto 2.043, que é (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)-1-morfolinoetanona; Composto 2.044, que é ácido (R)-2-(3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenoxi)acético; Composto 1.008, que é N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.017, que é N-(1-(4-(etiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.026, que é N-(1-(4-(ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.040, que é N-(1-(3-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.074, que é (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.075, que é (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 2.009, que é N-(1-(4-(metiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.012, que é N-(1-(4-(ciclopropiltio)benzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.021, que é (R)-N-(1-(4-(ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.024, que é (S)-N-(1-(4-

(ciclopropiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.026, que é (R)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; e Composto 2.029, que é (S)-N-(1-(4-(metiltio)benzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina.

7. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de Fórmula II:



5 em que:

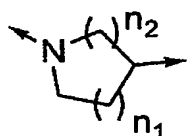
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

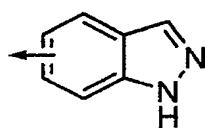
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

10 em que o anel representado por

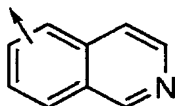


está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é R₂-1 ou R₂-2, opcionalmente substituídos:



R₂ - 1



R₂ - 2

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

15 X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende H, halogênio, OR₈, NR₈R₉, NO₂, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, OCF₃, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, e NR₈C(=O)NR₉R₁₀;

20 Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, e (heterociclo)alquinil ;

25 R₃-R₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R₈ é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil,

cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende

5 OR₁₁, NR₁₁R₁₂, NO₂, SR₁₁, SOR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₁R₁₂, NR₁₁SO₂R₁₂, OCF₃, CONR₁₁R₁₂, NR₁₁C(=O)R₁₂, NR₁₁C(=O)OR₁₂, OC(=O)NR₁₁R₁₂, e NR₁₁C(=O)NR₁₂R₁₃;

R₉ e R₁₀ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil,

10 (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR₁₄, NR₁₄R₁₅, NO₂, SR₁₄, SOR₁₄, SO₂R₁₄, SO₂NR₁₄R₁₅, NR₁₄SO₂R₁₅, OCF₃, CONR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)R₁₅, NR₁₄C(=O)OR₁₅, OC(=O)NR₁₄R₁₅, e NR₁₄C(=O)NR₁₅R₁₆;

15 em que qualquer dois dos grupos R₈, R₉ e R₁₀ estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇- para formar um anel; e R₁₁-R₁₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil,

20 (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

Composto 1.009, que é N-(1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.010, que é N-(1-(1H-imidazol-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5 -amina;

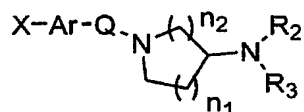
25 Composto 1.011, que é N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.012, que é N-(1-(4-morfolinobenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.020, que é N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.021, que é N-(1-(3-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.030, que é N-(1-(4-(tiofen-2-il)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.034, que é N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina;

30 Composto 1.037, que é N-(1-(4-vinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.044, que é N-(1-(4-(ciclopropiletinil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.047, que é N-(1-(3-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.076, que é (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.077, que é (S)-N-(1-(4-etinilbenzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina;

35 Composto 1.083, que é 5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-2-etinilfenol; Composto 2.010, que é N-(1-(4-ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.011, que é N-(1-(3-

ciclopropilbenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.019, que é (S)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.020, que é (R)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.022, que é (R)-N-(1-(4-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; Composto 2.023, que é (S)-N-(1-(3-ciclopropilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina; e Composto 2.031, que é (R)-N-(1-(4-etinilbenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina.

9. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de Fórmula II:



em que:

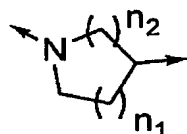
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

10 n₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

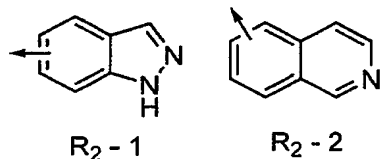
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, , halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

15 R₂ é R₂₋₁ ou R₂₋₂, opcionalmente substituídos:



Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

20 Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente OR₈, NR₈R₉, NO₂, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, OCF₃, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, ou NR₈C(=O)NR₉R₁₀,

25 Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil;

R₃-R₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil,

cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{11} , $NR_{11}R_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}SO_2R_{12}$, OCF_3 , $CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}C(=O)R_{12}$, $NR_{11}C(=O)OR_{12}$, $OC(=O)NR_{11}R_{12}$, e $NR_{11}C(C=O)NR_{12}R_{13}$;

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $OC(=O)NR_{14}R_{15}$, ou $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇- para formar um anel; e

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo;

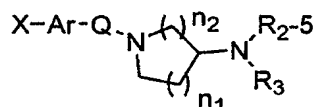
com a condição de que quando Z é selecionado do grupo que compreende alquil, alquenil, e alquinil, e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

Composto 1.019, que é N-(1-(4-((dimetilamino)metil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5 -amina; Composto 1.027, que é ter-butil 4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamate; Composto 1.028, que é N-(1 -(4-(metiltiometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.029, que é N-(1-(4-(metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.035, que é N-(1-(4-(aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.041, que é N-(1-(3-(metilsulfonilmetil)benzil)piperidin-3-yl)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.042, que é 3-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)prop-2-in-1-ol; Composto 1.043, que é 4-(4-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)but-3-in-1-ol; Composto 1.057, que é ter-butil 3-((3-(1H-indazol-5-

ilamino)piperidin-1-il)metil)benzilcarbamate; Composto 1.061, que é N-(1-(3-(aminometil)benzil)piperidin-3-il)-1H-indazol-5-amina; Composto 1.099, que é 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida; Composto 1.101, que é 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol; Composto 1.103, que é ácido 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético; Composto 1.104, que é 2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)indolin-1-il)etanol; Composto 1.105, que é 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida; Composto 1.106, que é (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida; Composto 1.107, que é (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetamida; Composto 1.108, que é (R)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol; Composto 1.109, que é (S)-2-(6-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol; Composto 1.112, que é ter-butil 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetato; Composto 1.114, que é 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)etanol; Composto 1.119, que é ácido 2-(5-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acético; e Composto 1.122, que é N-(3-((3-(1H-indazol-5-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzil)acetamida.

11. A composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula II:



em que:

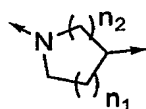
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

N₁ é 1, 2, ou 3;

n₂ é 1 ou 2;

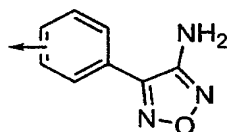
n₃ é 0, 1, 2, ou 3;

em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂₋₅ é



R₂₋₅

, opcionalmente substituído;

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em

que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende H, halogênio, OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(=O)R_9$, $NR_8C(=O)OR_9$, $OC(=O)NR_8R_9$, e

5 $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$;

Z é independentemente selecionado do grupo que compreende ausente, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, e

10 (heterociclo)alquinil;

R_3 - R_7 são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

15 halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{11} , $NR_{11}R_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}SO_2R_{12}$, OCF_3 , $CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}C(=O)R_{12}$, $NR_{11}C(=O)OR_{12}$, $OC(=O)NR_{11}R_{12}$, e $NR_{11}C(=O)NR_{12}R_{13}$;

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos

20 selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $OC(=O)NR_{14}R_{15}$, e $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇-

30 para formar um anel; e

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo.

12. Uso de um composto, conforme definido nas reivindicações 1, 7, 9 ou 11,

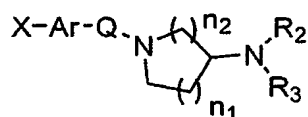
35 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para reduzir a pressão intraocular, em que o composto inibe as interações actomiosina.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para tratar glaucoma.

14. Uso de um composto, conforme definido nas reivindicações 1, 7, 9 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para inibir formação de cicatriz de ferimento após trabeculotomia, tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lente intraocular, inibir angiogênese, modular o transporte de fluidos na superfície ocular, controlar vasoespasmo, aumentar a perfusão tecidual, neuroproteger, ou vasoproteger a agentes aterogênicos, em que o composto inibe as interações actomiosina.

15. Uso de um composto de fórmula II,

Fórmula II



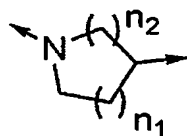
em que:

Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

N₁ é 1, 2, ou 3;

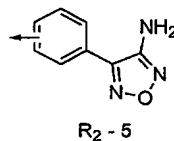
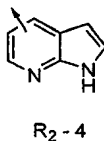
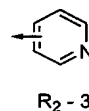
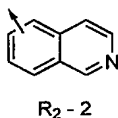
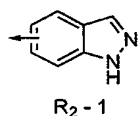
n₂ é 1 ou 2;

n₃ é 0, 1, 2, ou 3; em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

R₂ é R₂-1, R₂-2, R₂-3, R₂-4, ou R₂-5, opcionalmente substituídos;



Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende H, halogênio, OR₈, NR₈R₉, NO₂, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, OCF₃, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, e

$\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

Z é alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil;

R_3 - R_7 são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil opcionalmente substituídos;

R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{11} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, OCF_3 , $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, e $\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{15}$, OCF_3 , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, e $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇ para formar um anel; e

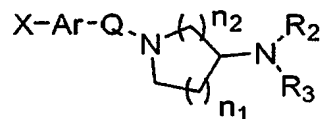
R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo,

30 CARACTERIZADO pelo fato de ser na preparação de um medicamento para reduzir a pressão intraocular, inibir a formação de cicatriz de ferimento após trabeculotomia, tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lente intraocular, inibir angiogênese modular o transporte de fluidos na superfície ocular, controlar vasoespasma, aumentar a perfusão tecidual, neuroproteger, ou

35 vasoproteger a agentes aterogênicos, em que o composto inibe as interações actomiosina.

16. Uso de um composto de fórmula II,

Fórmula II



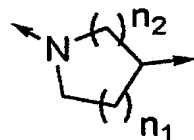
em que:

Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

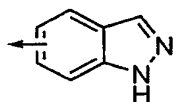
n₂ é 1 ou 2;

5 n₃ é 0, 1, 2, ou 3; em que o anel representado por

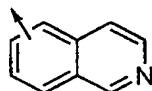


está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR₆, NR₆R₇, ou SR₆;

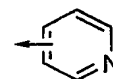
R₂ é R₂-1, R₂-2, R₂-3, R₂-4, ou R₂-5, opcionalmente substituídos;



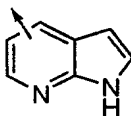
R₂ - 1



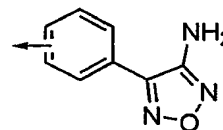
R₂ - 2



R₂ - 3



R₂ - 4



R₂ - 5

Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

10 X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende OR₈, NR₈R₉, SR₈, SOR₈, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, NR₈C(=O)R₉, NR₈C(=O)OR₉, OC(=O)NR₈R₉, e NR₈C(=O)NR₉R₁₀;

Z é ausente;

15 R₃-R₇ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

20 R₈ é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR₁₁, NR₁₁R₁₂, NO₂, SR₁₁, SOR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₁R₁₂, NR₁₁SO₂R₁₂, OCF₃, CONR₁₁R₁₂,

$\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, e $\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{15}$, OCF_3 , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$, $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, e $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$;

em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, e -NR₁₇- para formar um anel; e

R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo;

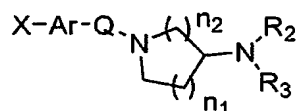
com a primeira condição de que se Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de carbono, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre;

com a segunda condição de que se Y for acíclico e estiver conectado a Ar por um átomo de oxigênio ou de nitrogênio, então Y contém pelo menos um átomo adicional de oxigênio, nitrogênio ou enxofre; e

com a terceira condição de que se Y estiver conectado a Ar por uma ligação -SO₂-, então R_2 não é R_2 -2 substituído por nitrogênio ou oxigênio, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para reduzir a pressão intraocular, inibir a formação de cicatriz de ferimento após trabeculotomia, tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lente intraocular, inibir angiogênese, modular o transporte de fluidos na superfície ocular, controlar vasoespasma, aumentar a perfusão tecidual, neuroproteger, ou vasoproteger a agentes aterogênicos, em que o composto inibe as interações actomiosina.

17. Uso de um composto de fórmula II,

Fórmula II



em que:

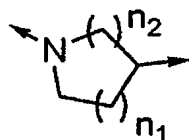
Q é C=O, SO₂, ou (CR₄R₅)_{n3};

n₁ é 1, 2, ou 3;

n_2 é 1 ou 2;

n_3 é 0, 1, 2, ou 3;

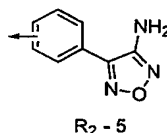
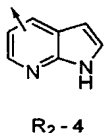
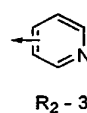
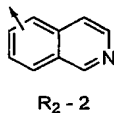
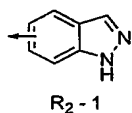
em que o anel representado por



está opcionalmente substituído por alquil, halo, oxo, OR_6 , NR_6R_7 , ou SR_6 ;

5

R_2 é R_2-1 , R_2-2 , R_2-3 , R_2-4 , ou R_2-5 , opcionalmente substituídos;



Ar é um anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico;

X é de 1 a 3 substituintes em Ar, cada um independentemente na forma Y-Z, em que Z é anexado a Ar;

Y é um ou mais substituintes em Z, e cada um é independentemente selecionado do grupo que compreende OR_8 , NR_8R_9 , NO_2 , SR_8 , SOR_8 , SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $NR_8SO_2R_9$, OCF_3 , $CONR_8R_9$, $NR_8C(=O)R_9$, $NR_8C(=O)OR_9$, $OC(=O)NR_8R_9$, e $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$;

Z é alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heterociclo, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, ou (heterociclo)alquinil ;

R_3-R_7 são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, ou cicloalquilalquinil, opcionalmente substituídos;

R_8 é H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{11} , $NR_{11}R_{12}$, NO_2 , SR_{11} , SOR_{11} , SO_2R_{11} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}SO_2R_{12}$, OCF_3 , $CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}C(=O)R_{12}$, $NR_{11}C(=O)OR_{12}$, $OC(=O)NR_{11}R_{12}$, e $NR_{11}C(=O)NR_{12}R_{13}$;

R_9 e R_{10} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo; opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes halogênio ou substituintes contendo heteroátomos selecionado do grupo que compreende OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, NO_2 , SR_{14} , SOR_{14} , SO_2R_{14} , $SO_2NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}SO_2R_{15}$, OCF_3 , $CONR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $OC(=O)NR_{14}R_{15}$, e $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$;

- 5 em que qualquer dois dos grupos R_8 , R_9 e R_{10} estão opcionalmente ligados com uma ligação selecionada do grupo que compreende ligação, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2^-$, e $-NR_{17}-$ para formar um anel; e

- 10 R_{11} - R_{17} são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, aril, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, cicloalquilalquenil, cicloalquilalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, (heterociclo)alquil, (heterociclo)alquenil, (heterociclo)alquinil, ou heterociclo;

- 15 com a condição de que quando Z é selecionado do grupo que compreende alquil, alquenil, e alquinil, e Y cair no carbono por meio do qual Z é anexado a Ar, então Y contém pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para reduzir a pressão intraocular, inibir formação de cicatriz de ferimento após trabeculotomia, tratar a posterior opacificação da cápsula em seguida da extração da catarata extracapsular e implante de lente intraocular, inibir angiogênese, modular o transporte de fluidos na superfície ocular, controlar vasoespasma, aumentar a perfusão tecidual, neuroproteger, ou vasoprotéger a agentes aterogênicos, em
- 20 que o composto inibe as interações actomiosina.

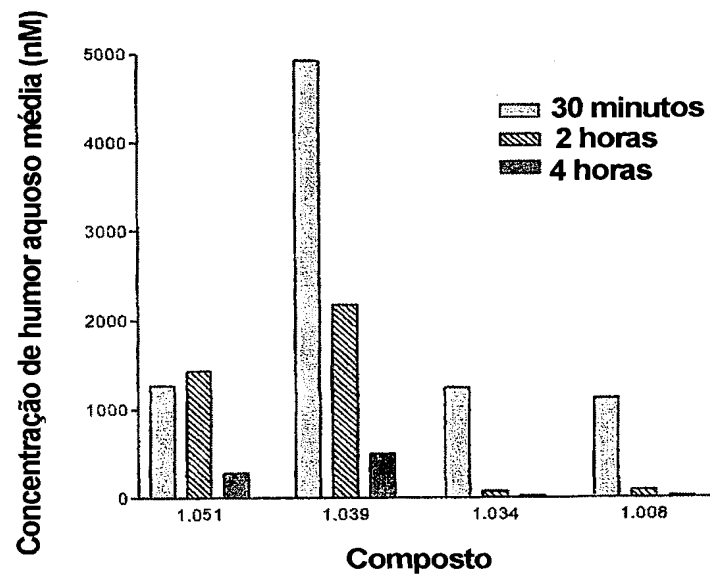


FIG. 1

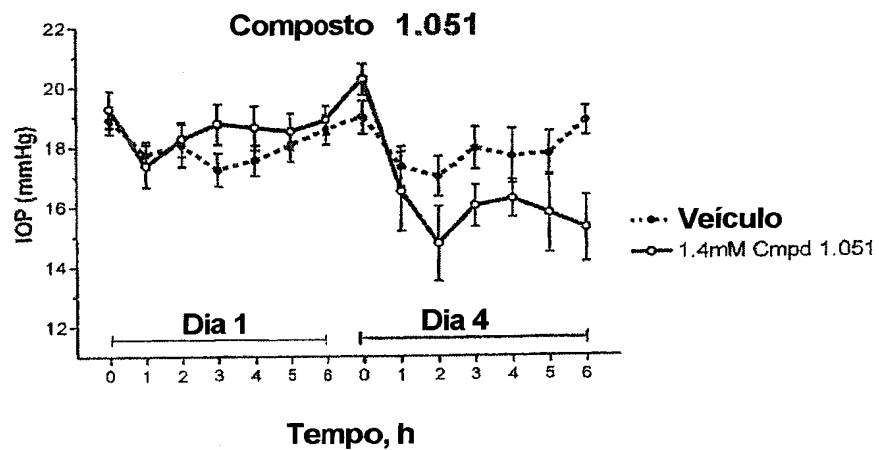
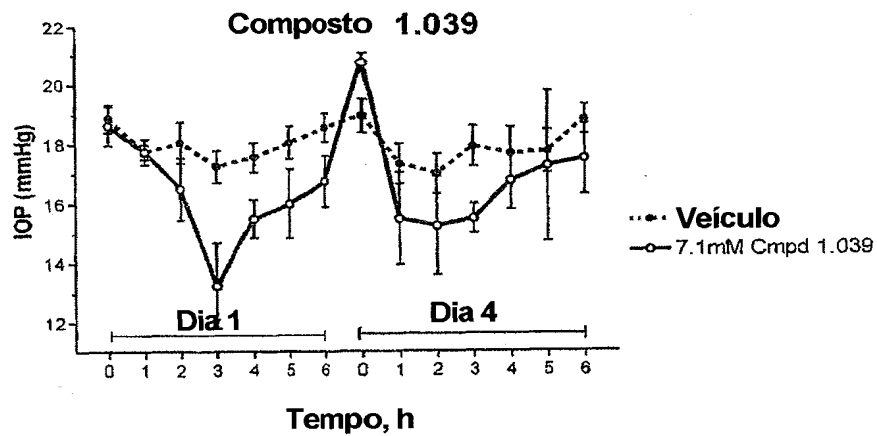
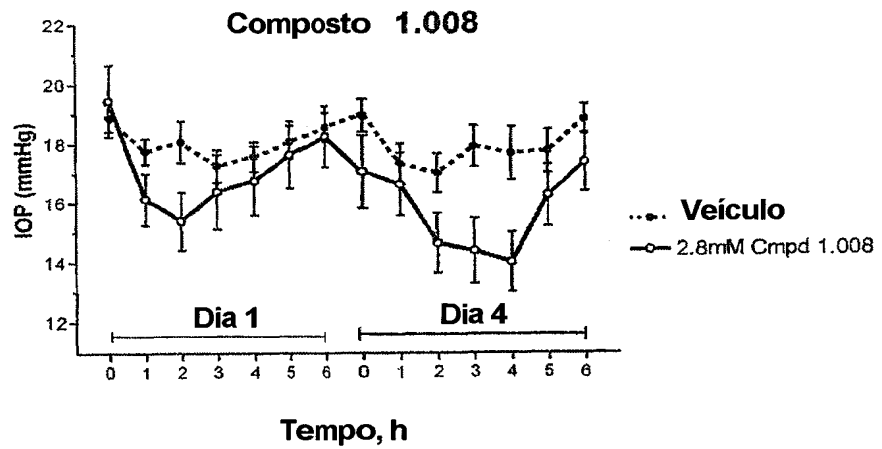


FIG. 2-1

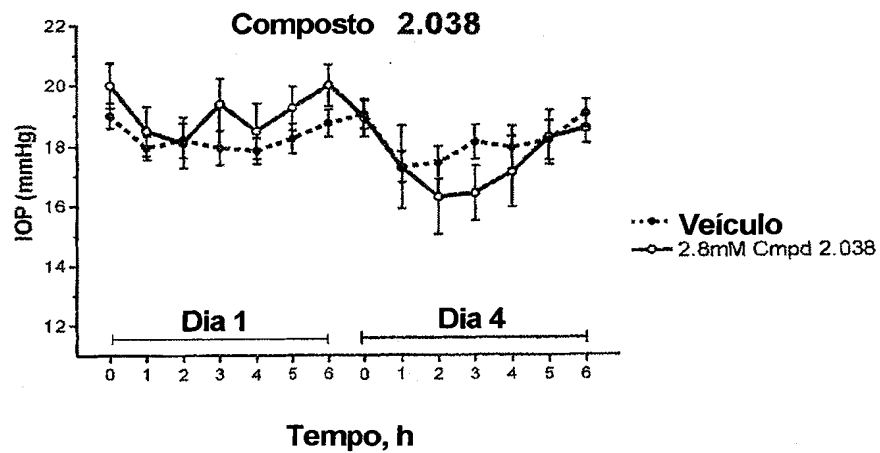
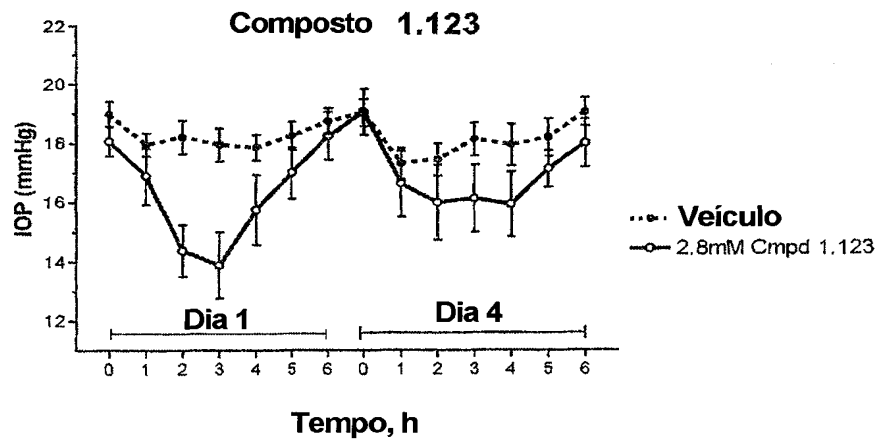
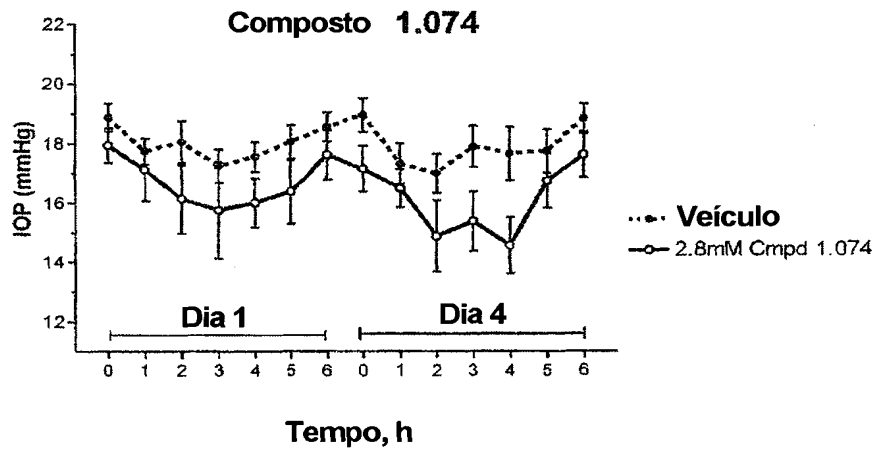


FIG. 2-2

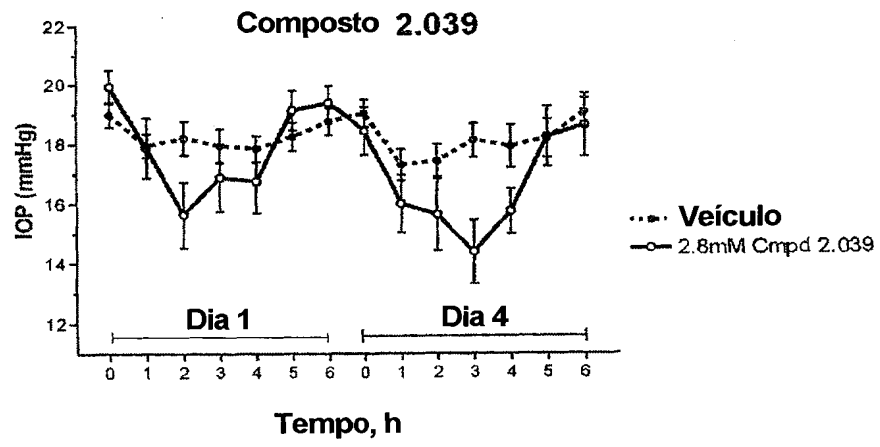


FIG. 2-3

RESUMO

“COMPOSTOS CITOESQUELETAIS ATIVOS INIBIDORES DE RHO QUINASE, COMPOSIÇÃO E USO”

A presente invenção está direcionada a compostos citoesqueletais sintéticos ativos
5 que são inibidores da proteína quinase rho-associadas. A presente invenção está também
direcionada a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e um veículo
farmaceuticamente aceitável. A invenção está adicionalmente direcionada a um método de
prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a reorganização citoesqueletal. Em
10 uma modalidade da invenção, o método trata a aumentada pressão intraocular, tal como
glaucoma primário de ângulo aberto. O método compreende administrar a um indivíduo uma
quantidade terapeuticamente eficaz de um composto citoesqueletal ativo de fórmula I ou
Fórmula II, em que a referida quantidade é eficaz para influenciar as interações actomiosina,
por exemplo, mediante levar à relaxação celular e alterações nas aderências célula-
substrato.