

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

(21) **PI 0615522-7 A2**



(22) Data de Depósito: 11/07/2006  
(43) Data da Publicação: 10/04/2012  
(RPI 2153)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 213/75  
C07D 401/12  
C07D 407/12  
A61K 31/4409  
A61K 31/437  
A61P 9/00  
A61P 15/00  
A61P 11/00  
A61P 25/00  
A61P 19/00  
A61P 35/00  
C07D 413/14  
C07D 413/12  
C07D 471/04  
C07D 411/12

(54) **Título:** DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE

(30) **Prioridade Unionista:** 11/07/2005 US 60698,117,  
21/12/2005 EP PCT/EP2005/013770

(73) **Titular(es):** Devgen NV

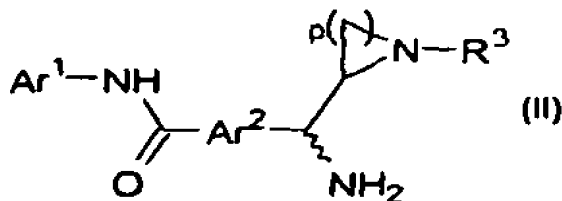
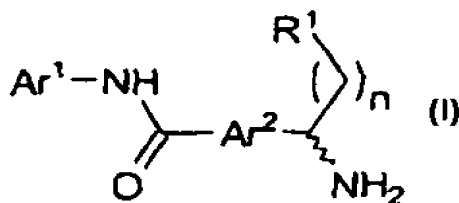
(72) **Inventor(es):** Dirk Leysen, Gert de Wilde, Olivier Defert,  
Petra Blom, Philippe Van Rompaey, Thomas Brown

(74) **Procurador(es):** Miranda, Lynch & Kneblewski Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006006765 de  
11/07/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/006547 de  
18/01/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE. A invenção se refere a novos inibidores da quinase AGC, em particular a compostos da Fórmula (I) ou (II) ou seus estereoisômeros, tautômeros, racêmicos, metabólitos, pro ou predrogas, sais, hidratos ou solvatos, onde os significados de Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, p e n são definidos nas reivindicações. Em particular, a presente invenção se refere mais especificamente a inibidores ROCK, composições, em particular, farmacêuticas, compreendendo os referidos inibidores, e os usos dos referidos inibidores no tratamento e profilaxia de doenças.



## **DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE. CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção trata de novos inibidores de quinase, mais especificamente inibidores de quinase AGC, composições, particularmente farmacêuticas, contendo tais inibidores, e usos desses inibidores no tratamento e profilaxia de doenças.

## **HISTÓRICO DA INVENÇÃO**

As proteínas quinase da família AGC são nomeadas de acordo com os membros de sua família: proteína quinase A (PKA), proteína quinase G (PKG) e proteína quinase C (PKC).

Uma família de quinase AGC de interesse é a proteína serina/treonina quinase espiralada associada a Rho (ROCK), que se acredita ser uma desencadeadora de pequenas GTPase Rho relacionadas a Ras. A família Rho consiste de, no mínimo, dez membros de pequenas proteínas GTP de ligação, incluindo RhoA, B, C, D, E, F, G, Rac1, Rac2, Cdc42 e TC10. Dois isóformos da ROCK são conhecidos:  $\alpha$  (ROCKII) e  $\beta$  (ROCKI). ROCKI demonstra níveis de expressão mais altos em tecidos não neuronais, como o coração, pulmão, músculos esqueléticos; ao passo que a ROCKII é preferencialmente expressada no cérebro (hipocampo, córtex e cerebelo).

O caminho mediado da Rho/Rho-quinase exerce um papel importante na rota de transporte do sinal de muitos agonistas, tais como a angiotensina II, 5-HT, NA, trombina, endotelina-1, urotensina II, fator de crescimento derivado de plaquetas e ATP/ADP. A ativação da ROCK leva à fosforilação de diversas proteínas: MLCP, MLC, LIMKs, CRMP2 e outras. Um dos principais substratos é a cadeia leve da miosina MLC. A ativação da MLC, junto com a inativação induzida pela ROCK da fosfatase da cadeia (*MLCPhosphatase*), leva à estimulação de interações actina-miosina e à subsequente concentração de células e formação de fibras de estresse. A ROCK também induz a ativação de LIMs, resultando em um aumento de filamentos de actina. Por fim, a ROCK ativa o complexo de proteína ERM

e outras proteínas envolvidas na regulação citoesquelética.

Concluindo, as ROCKs exercem um papel importante em diversas funções celulares: tais como a contração de músculos lisos, a organização da actina do citoesqueleto, a ativação de plaquetas, a diminuição da adesão, migração, proliferação e sobrevivência de miosina fosfatase a células, respostas induzidas por trombina de células de músculos lisos aórticos, hipertrofia de cardiomiócitos, contração de músculos lisos bronquiais, contração de músculos lisos e reorganização citoesquelética de células não musculares, ativação de canais de ânions regulados por volume, retração de neuritos, quimiotaxia neutrofílica, cura de ferimentos e transformação celular e expressão de genes.

Mais especificamente, a ROCK tem estado envolvida em diversas doenças e desordens, incluindo a hipertensão, vasoespasmos cerebrais, vasoespasmos coronários, asma bronquial, parto precoce, disfunção erétil, glaucoma, proliferação de células de músculo liso vascular, hipertrofia miocárdica, malignoma, lesões induzidas por reperfusão/isquemia, disfunção endotelial, doença de Crohn e colite, crescimento exagerado de neuritos, doença de Raynaud, angina, doença de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna e arterioesclerose.

Dessa forma, o desenvolvimento de inibidores da ROCK seria útil como agentes terapêuticos para o tratamento de desordens envolvidas no percurso da ROCK. Assim, há uma grande necessidade de se desenvolver inibidores da ROCK que sejam úteis no tratamento de diversas doenças ou condições associadas à ativação da ROCK, particularmente devido aos tratamentos inadequados disponíveis atualmente para a maior parte dessas desordens.

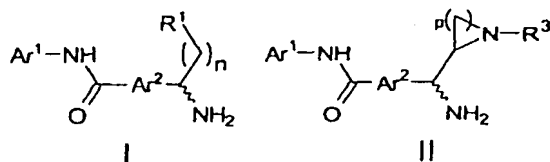
### **RESUMO DA INVENÇÃO**

Surpreendentemente, descobrimos que os compostos aqui descritos atuam como inibidores de quinases AGC e, em particular, da ROCK.

Esses compostos e suas composições farmacêuticamente aceitas são úteis para o tratamento ou amenização da gravidade de diversas desordens,

incluindo desordens alérgicas como a asma, doenças cardiovasculares, doenças vasculares, doenças dos olhos, doenças renais, disfunção erétil, doenças inflamatórias, desordens proliferativas, desordens neurológicas e doenças do sistema nervoso central (SNC), osteoporose, doenças renais e  
5 AIDS.

Vista em um primeiro aspecto, a invenção fornece um composto de Fórmula I e II, ou um estereoisômero, tautômero, racêmico, metabólito, pró-ou pré-droga, sal, hidrato, ou solvato destes.



em que:

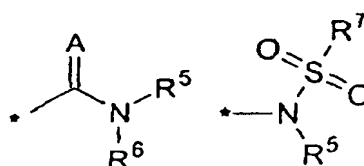
10 Ar¹ é um primeiro anel aromático de 6 membros, contendo átomos de carbono e, no mínimo, um átomo de nitrogênio, sendo que tal primeiro anel está opcionalmente fundido a um segundo anel aromático, ou saturado, ou insaturado, com 4, 5, 6, ou 7 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, no mínimo um átomo de nitrogênio, sendo que tais primeiro  
15 ou segundo anéis são independentemente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de forma independente a partir do grupo que inclui hidrogênio, halogênio, alquil cicloalquil alquênil, alquínil, aralquil, heteroarilalquil cicloalquilalquil, acil, aril ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes  
20 selecionados a partir do grupo que inclui halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalquil;

Ar² é um terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos, sendo que tal terceiro anel é fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo átomos de  
25 carbono e, opcionalmente, pelo menos um átomo heteroátomo, sendo que tal terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

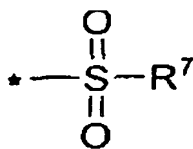
selecionados a partir do grupo que inclui halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre o grupo que inclui halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

n é um número inteiro selecionado dentre 0 ou 1; e

p é um número inteiro selecionado dentre 2, 3, 4, ou 5; preferivelmente 3 ou 4, e mais preferivelmente 3; e



R<sup>1</sup> é selecionado a partir da Fórmula:



10 R<sup>3</sup> é da Fórmula

A é um átomo de oxigênio ou enxofre;

R<sup>5</sup> é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril ou aralquil,

15 R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, ou um grupo selecionado dentre alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminoalquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, amino, aralquil, aril, carbonilamino, cicloalquil, formilamino, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, ou fundido ao grupo cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril pode haver um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril, ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel heterociclil,

20 cada grupo ou tal anel heterociclil sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminosulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxi aminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril,

arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminosulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao substituinte cicloalquil, aril, heterociclil, ou heteroaril pode haver um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

cada um desses substituintes sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituinte adicional selecionado dentre halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquil-heteroaril, alquilsulfonil, aralkil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou sulfonil,

sendo que, quando  $n$  é 1,  $R^5$  e  $R^6$  juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel heterociclil ou heteroaril, opcionalmente substituídos por

um ou mais substituintes selecionados dentre halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminosulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxi aminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminosulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilcarbonil, heteroarilaquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundidos ao substituinte cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril pode haver um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil, ou heteroaril,

ou opcionalmente fundidos a um ou mais anéis aril, heteroaril, cicloalquil, ou heterociclil,

cada um desses substituintes ou anel fundido sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquiloxicarbonil, alquil-heteroaril,

alquilsulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou sulfonil.

5 Vista por um outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica e/ou veterinária que compreende um composto da invenção.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece um composto da invenção para uso em medicina humana ou veterinária.

10 Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de, pelo menos, uma doença e/ou desordem selecionada dentre o grupo que abrange as doenças dos olhos; disfunção erétil; doenças cardiovasculares; doenças proliferativas; doenças inflamatórias; doenças neurológicas e doenças do sistema nervoso central (SNC); asma bronquial; osteoporose; doenças renais e AIDS.

15 Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças dos olhos, incluindo a degeneração macular, retinopatia e glaucoma, e/ou a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

20 Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias, tais como dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doenças intestinais inflamatórias, doença de Crohn, colite ulcerativa, e/ou na prevenção, tratamento e/ou alívio de  
25 complicações e/ou sintomas e/ou respostas inflamatórias a elas relacionadas.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças vasculares e cardiovasculares, incluindo, dentre outras, derrame agudo, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia  
30 cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão (pulmonar), arteriosclerose,

trombose (incluindo trombose profunda), vasoconstrição pulmonar, e doenças relacionadas a plaquetas, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados, e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

5 Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção, tratamento e/ou administração de desordens neurológicas ou do SNC, incluindo, entre outras, derrame, esclerose múltipla, lesão cerebral ou espinhal, doenças inflamatórias ou desmielinizantes, como a doença de  
10 Alzheimer, dor neuropática ou MS, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças proliferativas, como, dentre outras, o câncer de  
15 cérebro (gliomas), mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide; leucemia; sarcoma; linfoma; melanoma; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas e/ou respostas inflamatórias a elas associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um  
20 composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de disfunção erétil, asma bronquial, osteoporose, doenças renais e AIDS, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

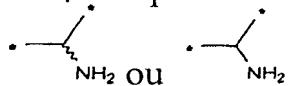
Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um  
25 composto da invenção, ou de uma composição que contenha tal composto, para a inibição da atividade de, pelo menos, uma quinase, *in vitro* ou *in vivo*.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, ou de uma composição que contenha tal composto, para a inibição da atividade de, pelo menos, uma quinase ROCK, por  
30 exemplo, os isóformos ROCKII e/ou ROCKI.

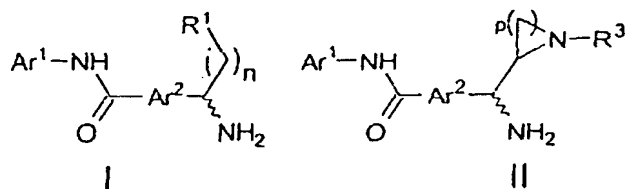
## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção será agora descrita. Nas passagens abaixo, diferentes aspectos da invenção são definidos em mais detalhes. Cada aspecto dessas definições pode ser combinado com outro aspecto ou outros aspectos, a menos que o contrário esteja claramente indicado. Em particular, qualquer característica indicada como sendo preferível ou vantajosa pode ser combinada com qualquer outra característica ou características indicadas como sendo preferíveis ou vantajosas.

Salvo quando o contexto ditar o contrário, os asteriscos são aqui utilizados para indicar o ponto no qual um radical mono ou bivalente descrito está conectado à estrutura à qual se relaciona e da qual o radical faz parte.

Centros assimétricos (racêmicos) indefinidos que possam estar presentes nos compostos da Fórmula I ou II são indicados de forma intercambiável pelo desenho de ligações onduladas ou ligações em linha reta para que se visualize o caráter estérico indefinido da ligação, por exemplo,  são utilizados para o carbono que contém o amino dos compostos da Fórmula I ou II.

Em uma configuração, a presente invenção fornece um composto da Fórmula I ou II:



em que:

$Ar^1$  é um primeiro anel aromático de 6 membros, contendo átomos de carbono e, pelo menos, um átomo de nitrogênio, sendo que tal primeiro anel pode, opcionalmente, estar fundido a um segundo anel saturado, insaturado ou aromático de 4, 5, 6 ou 7 membros, contendo átomos de carbono e,

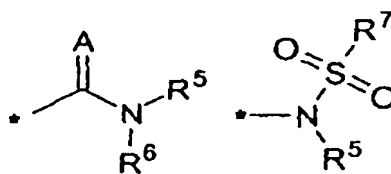
opcionalmente, pelo menos, um átomo de nitrogênio, sendo tais primeiro ou segundo anéis independentemente substituídos por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) independentemente selecionados dentre o grupo que inclui hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, acil, aril, ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre o grupo que abrange halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

$\text{Ar}^2$  é um terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos, tal terceiro anel estando opcionalmente fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo átomos de carbono e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos, sendo que tal terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) selecionados dentre o grupo que inclui halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes;

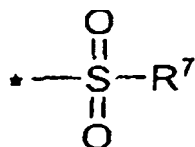
$n$  é um número inteiro selecionado entre 0 e 1; e

$p$  é um número inteiro selecionado entre 2, 3, 4 ou 5, preferivelmente 3 ou 4, e mais preferivelmente 3;

$-\text{R}^1$  é selecionado da Fórmula:



$-\text{R}^3$  é da fórmula



em que

$A$  é um átomo de oxigênio ou enxofre,

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são, cada um, selecionados de forma independente dentre o

grupo que abrange:

(A)hidrogênio;

(B)alquil, alquenil ou alquinil, opcionalmente substituídos por:

- 5 (i) um anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, ao qual pode estar fundido um ou mais anel homo ou heterocíclico, aril ou heteroaril, e que tal anel ou tais um ou mais anéis opcionais podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de forma independente dentre um primeiro grupo contendo alquil, hidroxialquil, haloalquil, alquenil, alquinil, e anéis homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, sendo que qualquer substituinte deste primeiro grupo pode estar ligado por meio de um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou através de um
- 10 átomo de carbono; ou selecionados de forma independente dentre um segundo grupo contendo halo, oxo, nitro, amido, carboxi, hidroxil, amino, ciano e haloalcoxi; ou
- 15 (ii) um substituinte selecionado dentre o segundo grupo definido na parte (i); ou
- 20 (iii) um substituinte selecionado dentre o primeiro grupo, conforme definido na parte (i), sendo que tal substituinte é ligado a um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou a um átomo de carbono, e sendo que tais anéis homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril são
- 25 definidos na parte (i);

(C)anéis homocíclicos ou heterocíclicos opcionalmente substituídos por:

- 30 (iv) um anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, conforme definido na parte (i); ou

(v) um substituinte selecionado dentre o segundo grupo, conforme definido na parte (i); ou

(vi) um substituinte selecionado dentre o primeiro grupo, conforme definido na parte (i), sendo que tal alquil, hidroxialquil, haloalquil, alquenil, alquinil, e anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril podem, se presentes, estar ligados por um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou por um átomo de carbono, sendo que tal anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril é definido na parte (i); e

(vii) quando o anel homocíclico ou heterocíclico compreende 4 ou mais átomos de anel, fundido ao anel homocíclico ou heterocíclico pode haver um ou mais anel homo ou heterocíclico, aril ou heteroaril, sendo que tais anéis, se presentes, podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do primeiro ou do segundo grupo, conforme definido na parte (i), sendo que tais substituintes do segundo grupo podem, se presentes, estar ligados por um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou por um átomo de carbono; e

(D)um anel aril ou heteroaril é opcionalmente substituído por:

(viii) um anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, conforme definido na parte (i); ou

(ix) um substituinte selecionado dentre o segundo grupo, conforme definido na parte (i); ou

(x) um substituinte selecionado dentre o primeiro grupo, conforme definido na parte (i), sendo que tal alquil, hidroxialquil, haloalquil, alquenil, alquinil, e anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril pode, se presente, estar ligado por um átomo de oxigênio, enxofre

ou nitrogênio, ou por um átomo de carbono, e sendo que tal anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril é definido na parte (i); e

- (xi) fundido ao anel aril ou heteroaril pode haver um ou mais anéis homo ou heterocíclicos, aril ou heteroaril, e que tais anéis, se presentes, podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre o primeiro ou segundo grupo, conforme definidos na parte (i), sendo que tais substituintes do segundo grupo podem, se presentes, estar ligados por um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou por um átomo de carbono;

ou  $R^5$  e  $R^6$  podem, juntos com o átomo de hidrogênio comum ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico, ou quando n for 1,  $R^5$  e  $R^6$  podem, juntos com o átomo de oxigênio comum ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico, sendo que tal anel pode ser opcionalmente substituído por:

- (xii) um alquil, alquenil ou alquinil, conforme definido na parte (B); um anel homocíclico ou heterocíclico, conforme definido na parte (C); ou um anel aril ou heteroaril, conforme definido na parte (D); e

- (xiii) quando tal anel heterocíclico opcionalmente substituído e formado por  $R^5$  e  $R^6$  e o átomo de nitrogênio comum ao qual estão ligados compreenderem 4 ou mais átomos de anel, fundido a isso pode haver um ou mais anel homo ou heterocíclico, aril ou heteroaril, e tais anéis, se presentes, podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre um alquil, alquenil ou alquinil, conforme definido na parte (B); um anel homocíclico ou heterocíclico, conforme

definido na parte (C); ou um anel aril ou heteroaril, conforme definido na parte (D),

ou um estereoisômero, tautômero, racêmico, metabólico, pró ou pré-droga, sal, hidrato, ou solvato destes.

5 Na descrição dos compostos da invenção, os termos utilizados devem ser interpretados de acordo com as definições abaixo, salvo quando o contexto indicar o contrário:

O termo “alquil” em si, ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical hidrocarbíl da Fórmula  $C_nH_{2n+1}$ , sendo que  $n$  é um número maior  
10 do que ou igual a 1. Geralmente, os grupos de alquil desta invenção incluem de 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a 10 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono, em particular de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono. Os grupos de alquil podem ser lineares ou ramificados, podendo ser  
15 substituídos conforme aqui indicado. Quando um subscrito for aqui utilizado após um átomo de carbono, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono que o referido grupo pode conter. Dessa forma, por exemplo,  $C_{1-4}$ alquil significa um alquil de um a quatro átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquil são o metil, etil, n-propil, i-propil, butil e seus isômeros (por  
20 exemplo, n-butil, i-butil e t-butil); pentil e seus isômeros, hexil e seus isômeros, heptil e seus isômeros, octil e seus isômeros, nonil e seus isômeros, decil e seus isômeros. Alquil  $C_1-C_6$  incluem todos os grupos de alquil lineares, ramificados ou cíclicos entre 1 e 6 átomos de carbono e, por isso, incluem o metil, etil, n-propil, i-propil, butil e seus isômeros (por exemplo, n-butil, i-  
25 butil e t-butil); pentil e seus isômeros, hexil e seus isômeros, ciclopentil, metilciclopentil 2, 3 ou 4, ciclopentilmetileno, e ciclohexil.

O termo “alquil opcionalmente substituído” refere-se a um grupo de alquil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, ou 1, 2, 3 ou 4 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) em  
30 qualquer ponto disponível de ligação. Exemplos não exaustivos desses

substituintes incluem o halogênio, hidroxil, carbonil, nitro, amino, oximas, iminas, azido, hidrazino, ciano, alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, acil, alquilamino, alcoxi, tio, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, alquil ésteres, carbamatos, tioamidos, uréia, sulfonamidas e similares.

5 Quando o termo “alquil” é utilizado como um sufixo após outro termo, como em “hidroxialquil”, deve-se interpretar o termo como referência a um grupo alquil, conforme definido acima, sendo substituído por um ou dois (preferivelmente um) substituintes selecionados do outro grupo especificamente nomeado, conforme aqui descrito. O termo “hidroxialquil”  
10 refere-se ao grupo  $-R^a-OH$ , sendo que  $R^a$  é alquilenos, conforme aqui definido. Por exemplo, “hidroxialquil” inclui 2-hidroxietil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 3, 4-dihidroxibutil, e assim por diante. “Alcoxialquil” refere-se a um grupo alquil substituído por um ou dois  $OR'$ , sendo que  $R'$  é o alcoxi definido abaixo. Por exemplo, “aralquil” ou “(aril)alquil” refere-se a um  
15 grupo alquil substituído, conforme definido acima, sendo que ao menos um dos substituintes alquil é um aril, conforme definido abaixo, como o benzil. Por exemplo, “heteroarilalquil” refere-se a um grupo alquil substituído, conforme definido acima, sendo que ao menos um dos substituintes alquil é um heteroaril, conforme definido abaixo, como o piridinil.

20 O termo “grupo cicloalquil”, conforme aqui utilizado, é um grupo alquil cíclico. Isto é, um grupo hidrocarbíl monovalente, tendo estrutura cíclica 1, 2 ou 3. O cicloalquil inclui todos os grupos de hidrocarbóno saturados ou parcialmente saturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) que possuem de 1 a 3 anéis, incluindo grupos alquil monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos.  
25 Grupos cicloalquil podem conter 3 ou mais átomos de carbono no anel e, geralmente, de acordo com esta invenção, possuem de 3 a 10, preferivelmente de 3 a 8 átomos de carbono, ou ainda mais preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono. Os demais anéis de cicloalquil multi-anéis podem ser fundidos, ligados e/ou unidos por um ou mais átomos espirais. Grupos cicloalquil  
30 podem também ser considerados como sendo um subgrupo de anéis

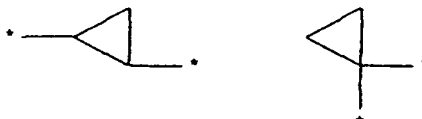
homocíclicos discutidos adiante. Exemplos de grupos cicloalquil são o ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, cyclononil e ciclodecil, com o ciclopropil sendo particularmente preferido. Um “cicloalquil opcionalmente substituído” refere-se a um cicloalquil tendo, 5 opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 3 substituintes, ou 1 a 2 substituintes), selecionados dentre aqueles definidos acima para o alquil substituído. Quando o sufixo “eno” é utilizado em conjunto com um grupo cíclico, deve-se entender o grupo cíclico conforme aqui definido, tendo duas ligações simples como pontos de ligação a outros grupos.

10 Quando grupos alquil, conforme definidos, forem divalentes, por exemplo, com duas ligações simples para ligação com outros dois grupos, eles são denominados grupos “alquilenos”. Exemplos não exaustivos de grupos alquilenos incluem o metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentametileno e hexametileno. 15 De forma semelhante, quando os grupos alquenil, conforme definidos acima, e os grupos alquinil, conforme definidos acima, respectivamente, forem radicais divalentes contendo ligações simples para ligação a outros dois grupos, eles são denominados “alquenileno” e “alquinileno”, respectivamente.

Em geral, os grupos de alquilenos desta invenção contêm, 20 preferivelmente, o mesmo número de átomos de carbono de suas contrapartes alquil. Aqui, “cicloalquilenos” refere-se a um birradical hidrocarbílico homocíclico de Fórmula  $C_nH_{2n-2}$ . Os grupos de cicloalquilenos desta invenção possuem, preferivelmente, o mesmo número de átomos de carbono de suas contrapartes de radical cicloalquil. Quando um birradical alquilenos ou 25 cicloalquilenos estiver presente, a conectividade a uma estrutura molecular da qual faça parte pode se dar através de um átomo de carbono comum ou de um átomo de carbono diferente, preferivelmente através de um átomo de carbono comum.

Para ilustrar isto com a aplicação da nomenclatura de asteriscos desta 30 invenção, um grupo alquilenos  $C_3$  pode ser, por exemplo,  $^*-CH_2CH_2CH_2-^*$ ,  $^*-$

$\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)-*$  ou  $*-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)-*$ . Da mesma forma, um grupo cicloalquileno  $\text{C}_3$  pode ser



Quando um grupo cicloalquileno estiver presente, será preferivelmente um grupo cicloalquileno  $\text{C}_3\text{-C}_6$  (por exemplo, grupo ciclopropileno), sendo  
5 que sua conectividade à estrutura da qual é parte se dá através de um átomo de carbono comum. Birradicais cicloalquileno e alquileno em compostos da invenção podem ser substituídos, mas preferivelmente não o são.

O termo “alquenil”, conforme aqui utilizado, refere-se a um grupo hidrocarbíl insaturado, o qual pode ser linear, ramificado ou cíclico, contendo  
10 uma ou mais ligações carbono-carbono. Por isso, grupos alquenil contêm dois ou mais átomos de carbono, preferivelmente entre 2 e 20 átomos de carbono, mais preferivelmente de 2 a 10 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente de 2 a 8 átomos de carbono, por exemplo, de 2 a 6 átomos de carbono. De forma semelhante aos grupos cicloalquil, os grupos cicloalquenil  
15 podem ser considerados um subgrupo de anéis homocíclicos discutidos adiante. Exemplos de grupos alquenil são o etenil, 2-propenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil e seus isômeros, 2-hexenil e seus isômeros, 2-heptenil e seus isômeros, 2-octenil e seus isômeros, 2,4-pentadienil e similares. Um alquenil substituído opcionalmente refere-se a um alquenil tendo,  
20 opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) selecionados dentre os definidos acima para o alquil substituído. De forma semelhante aos grupos cicloalquil, os grupos cicloalquenil podem ser considerados um subgrupo de anéis homocíclicos discutidos adiante.

25 O termo “alquinil”, conforme aqui utilizado, de forma semelhante ao alquenil, refere-se à classe de grupos hidrocarbíl insaturados monovalentes, sendo que a insaturação surge da presença de uma ou mais ligações triplas

carbono-carbono. Normalmente e preferivelmente, os grupos alquinil possuem o mesmo número de átomos de carbono descritos acima em relação aos grupos alquenil. Exemplos de grupos alquinil são o etinil, 2-propinil, 2-butinil, 2-butinil, 2-pentinil e seus isômeros, 2-hexinil e seus isômeros, 2-heptinil e seus isômeros, 2-octinil e seus isômeros e similares. Um alquinil substituído opcionalmente refere-se a um alquinil com, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) selecionados dentre os definidos acima para o alquil substituído. De forma semelhante aos grupos cicloalquil, os grupos cicloalquinil podem ser considerados um subgrupo de anéis homocíclicos discutidos adiante.

O termo “anel homocíclico”, conforme aqui utilizado, é um anel em que os átomos do anel são exclusivamente átomos de carbono. Sendo assim, exemplos de anéis homocíclicos incluem o cicloalquil, cicloalquenil e cicloalquinil, com preferência para o cicloalquil e cicloalquenil. Quando um átomo de carbono do anel é substituído por um heteroátomo, preferivelmente o nitrogênio, oxigênio ou enxofre, o anel contendo o heteroátomo resultante de tal substituição é aqui denominado um anel heterocíclico. Mais do que um átomo de carbono em um anel pode ser substituído, de forma que pode haver anéis heterocíclicos com uma pluralidade de heteroátomos.

Os termos “heterocíclico” ou “heterociclo”, conforme aqui utilizados, em si ou como parte de outro grupo, referem-se a grupos cíclicos não aromáticos, plenamente saturados ou parcialmente saturados (por exemplo, sistemas de anéis monocíclicos de 3 a 13 membros, bicíclicos de 7 a 17 membros, ou tricíclicos de 10 a 20 membros, ou contendo um total de 3 a 10 átomos no anel) que possuem pelo menos um heteroátomo em, pelo menos, um anel contendo átomos de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode possuir 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados dentre átomos de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo heterocíclico

pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anéis, onde a valência permitir. Os anéis de heterociclos com anéis múltiplos podem ser fundidos, ligados e/ou unidos por meio de um ou mais átomos espirais. Um heterociclo substituído opcionalmente refere-se a um heterociclo contendo, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, de 1 a 4 substituintes, ou 1, 2, 3 ou 4) selecionados dentre aqueles definidos acima para o aril substituído.

Os grupos heterocíclicos exemplares incluem o piperidinil, azetidinil, imidazolinil, imidazolidinil, isoxazolinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, piperidil, succinimidil, 3H-indolil, indolinil, isoindolinil, cromenil, isocromanil, xantenil, 2H-pirrolil, 1-pirrolinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, pirrolidinil, 4H-quinolizinil, 4aH-carbazolil, 2-oxopiperazinil, peperazinil, homopiperazinil, 2-pirazolinil, 3-pirazolinil, piranil, dihidro-2H-piranil, 4H-piranil, 3,4-dihidro-2H-piranil, triazinil, cinnolinil, ftalazinil, oxetanil, tietanil, 3-dioxolanil, 1,4-dioxanil, 2,5-dioximidazolidinil, 2,2,4-piperidonil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-oxoazepinil, indolinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil sulfoxída, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanil, 1,4-oxatianil, 1,4-ditianil, 1,3,5-trioxanil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 2H-1,5,2-ditiazinil, 2H-oxocinil, 1H-pyrrolizinil, tetrahydro-1,1-dioxotienil, N-formilpiperazinil, e morfolinil.

O termo “aril”, conforme aqui utilizado, refere-se a um grupo hidrocarbíl aromático poliinsaturado, contendo um anel simples (por exemplo, fenil) ou anéis aromáticos múltiplos fundidos um ao outro (por exemplo, naftaleno ou antraceno), ou ligados de forma covalente, tipicamente contendo de 5 a 8 átomos; sendo que, no mínimo, um anel é aromático. O anel aromático pode opcionalmente incluir de um a três anéis adicionais (tanto cicloalquil, heterociclil ou heteroaril) a ele fundidos. O aril deve também incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos aqui enumerados. Exemplos não exaustivos de aril incluem o fenil, bifenilil,

bifenilenil, 5- ou 6-tetralinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-azulenil, 1- ou 2-naftil, 1-, 2- ou 3-indenil, 1-, 2- ou 9-antril, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-acenaftilenil, 3-, 4- ou 5-acenaftenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenantril, 1- ou 2-pentalenil, 1-, 2-, 3- ou 4-fluorenil, 4- ou 5-indanil, 5-, 6-, 7- ou 8-tetrahidronaftil, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, 1,4-dihidronaftil, dibenzo[a,d]cilcoheptenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-pirenil.

O anel aril pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes aromáticos. Um “aril substituído opcionalmente” refere-se a um aril que possui, opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 5 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) em qualquer ponto disponível de ligação. Exemplos não exaustivos de tais substituintes são selecionados dentre o halogênio, hidroxil, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonil, azido, ciano, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, cicloalquilalquil, alquilamino, alcoxi, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, aril, heteroaril, aralquil, haloalquil, haloalcoxi, alquilocarbonil, alquilaminocarbonil, heteroarilalquil, alquilsulfonamida, heterociclíl, alquilcarbonilaminoalquil, ariloxi, alquilcarbonil, acil, arilcarbonil, aminocarbonil, alquisulfoxida, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, alquitio, carboxi, e similares, sendo que R<sup>15</sup> é alquil ou cicloalquil.

O termo “arileno”, conforme aqui utilizado, inclui sistemas de anéis aromáticos carbocíclicos divalentes como o fenileno, bifenilileno, naftileno, antracenileno, fenantrenileno, fluorenileno, indenileno, pentalenileno, azulenileno e similares. O arileno inclui também os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos enumerados acima. Exemplos não exaustivos de tais derivados parcialmente hidrogenados são 1,2,3,4-tetrahidronaftileno, 1,4-dihidronaftileno e semelhantes.

Quando um átomo de carbono em um grupo aril é substituído por um heteroátomo, o anel resultante é aqui denominado um anel heteroaril.

O termo “heteroaril”, conforme aqui utilizado, em si ou como parte de outro grupo, refere-se, sem limitação, a anéis aromáticos com 5 a 12 átomos de carbono, ou sistemas de anéis contendo de 1 a 3 anéis, os quais são

fundidos um ao outro ou ligados de forma covalente, geralmente contendo de 5 a 8 átomos; ao menos um dos quais é aromático, no qual um ou mais átomos de carbono em um ou mais desses anéis pode ser substituído por átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, sendo que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. Tais anéis podem ser fundidos a um aril, cicloalquil, a um anel heteroaril ou heterociclil. Exemplos não exaustivos de heteroaril podem ser 2- ou 3-furil, 2- ou 3-tienil, 1-, 2- ou 3-pirrolil, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolil, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolil, 3-, 4- ou 5-isoxazolil, 2-, 4- ou 5-oxazolil, 3-, 4- ou 5-isotiazolil, 2-, 4- ou 5-tiazolil, 1,2,3-triazol-1-, -2-, -4- ou -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -4- ou -5-il, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-tiadiazol-3- ou -4-il, 1,3,4-tiadiazolil, 1- ou 5-tetrazolil, 2-, 3- ou 4-piridil, 3- ou 4-piridazinil, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2H-tiopirasil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotienil, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzotienil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolil, 2- ou 3-pirazinil, 1,4-oxazin-2 ou -3-il, 1,4-dioxin-2- ou -3-il, 1,4-tiazin-2- ou -3-il, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazin-2-, -4- ou -6-il, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-, -4-, ou -5-il, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7- benzopirazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolil, 1-, 2-tiantrenil, 3-, 4- ou 5-isobenzofuranil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-xantenil, 1-, 2-, 3- ou 4- fenoxatiinil, 2-, 3-pirazinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-indoliziniil, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolil, 2-, 6-, 7- ou 8- purinil, 4-, 5- ou 6-ftalazinil, 2-, 3- ou 4-naftiridinil, 2-, 5- ou 6- quinoxalinil, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinil, 1-, 2-, 3- ou 4-quinoliziniil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinil(quinolil), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8- quinazolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8- isoquinolinil (isoquinolil), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinnolinil, 2-, 4-, 6-, 7-pteridinil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-carbazolil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-carbolinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-fenantridinil, 1-,

2-, 3- ou 4-acridinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-perimidinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-(1,7)fenantrolinil, 1- ou 2-fenazinil, -, 2-, 3-, 4- ou 10-fenotiazinil, 3- ou 4-furazanil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenoxazinil, ou derivados destes substituídos de forma adicional.

- 5 Um “heteroaril substituído opcionalmente” refere-se a um heteroaril que possui, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) selecionados dentre aqueles definidos acima para o aril substituído.

O termo “oxo”, conforme aqui utilizado, refere-se ao grupo =O.

- 10 O termo “alcoxi”, conforme aqui utilizado, refere-se a um radical que possui a Fórmula -OR, sendo que R é um alquil. Preferivelmente, é um alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou um alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Quando o átomo de oxigênio em um grupo alcoxi é substituído por enxofre, o radical resultante é denominado tioalcoxi. Haloalcoxi é um grupo alcoxi em que um ou mais átomos de hidrogênio no  
15 grupo alquil é substituído por halo.

O termo “ariloxi”, conforme aqui utilizado, denota um grupo -O-aril, em que o aril é como definido acima.

O termo “aroil”, conforme aqui utilizado, denota um grupo -C(O)-aril, em que o aril é como definido acima.

- 20 O termo “cicloalquilalquil”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que possui um dos grupos cicloalquil acima mencionados fixado a uma das correntes alquil acima mencionadas. Exemplos de tais radicais cicloalquilalquil incluem o ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, 1-ciclopentiletil, 1-ciclohexiletil, 2-  
25 ciclopentiletil, 2-ciclohexiletil, ciclobutilpropil, ciclopentilpropil, 3-ciclopentilbutil, ciclohexilbutil e similares.

- O termo “heterociclil-alquil”, em si ou como parte de outros substituintes, refere-se a um grupo que contém o grupo heterociclil acima mencionado fixado a um dos grupos alquil acima mencionados, por exemplo,  
30 um grupo -R<sup>b</sup>-R<sup>c</sup>, em que R<sup>b</sup> é um alquilenos ou um alquilenos substituído por

um grupo alquil, e  $R^c$  é um grupo heterocíclico.

O termo “acil”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alcanoil que possui de 2 a 6 átomos de carbono, ou um grupo fenilalcanoil cuja parcela possui de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, um grupo carbonil ligado a um radical como, entre outros, o alquil, aril, mais particularmente o grupo  $-COR^{10}$ , em que  $R^{10}$  pode ser selecionado dentre alquil, aril, alquil substituído, ou aril substituído, conforme aqui definido. Dessa forma, o termo acil abrange o grupo alquilcarbonil ( $-COR^{10}$ ), sendo que  $R^{10}$  é alquil. Preferivelmente, é um acil  $C_2-C_{11}$  ou um acil  $C_2-C_7$ . Quando o átomo de oxigênio em um grupo acil é substituído por enxofre, o radical resultante é denominado tioacil. Tal acil pode ser exemplificado por acetil, propionil, butiril, valeril e pivaloil, benzoil, fenilacetil, fenilpropionil e fenilbutiril.

O termo “amino” refere-se ao grupo  $-NH_2$ .

O termo “alquilamino”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que consiste de grupos amino fixados a um ou dois grupos alquil, cicloalquil, aralquil, ou cicloalquilalquil selecionados de forma independente e opcionalmente substituídos. Por exemplo, alquil amino refere-se a  $-N(R^8)(R^9)$ , em que  $R^8$  e  $R^9$  são, cada um, selecionados independentemente dentre o hidrogênio, cicloalquil, aralquil, cicloalquilalquil ou alquil. Exemplos não exaustivos de grupos alquilamino incluem o metilamino ( $NHCH_3$ ), etilamino ( $NHCH_2CH_3$ ), n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, secbutilamino, tert-butilamino, n-hexilamino e similares.

O termo “aminoalquil” refere-se ao grupo  $-R^b-NR^dR^e$ , em que  $R^b$  é um alquilenos ou um alquilenos substituído,  $R^d$  é hidrogênio ou alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido, e  $R^e$  é hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido.

O termo “aminocarbonil” refere-se ao grupo  $-(C=O)-NH_2$ .

O termo “alquilaminocarbonil” refere-se a um grupo  $-(C=O)-NR^dR^e$ , em

que  $R^d$  é hidrogênio ou alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido, e  $R^e$  é alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido.

O termo “alquilaminocarbonilamino” refere-se a um grupo  $-NH(C=O)-NR^dR^e$  ou  $-NR'(C=O)-NR^dR^e$ , em que  $R^d$  é hidrogênio ou alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido, e  $R^e$  é alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido, sendo que  $R'$  é alquil ou alquil substituído.

O termo “carboxi” ou “carboxil” refere-se ao grupo  $-CO_2H$ . Dessa forma, um carboxialquil é um grupo alquil, conforme definido acima, contendo ao menos um substituinte que é  $-CO_2H$ .

O termo “alcoxicarbonil” refere-se a um grupo carboxi ligado a um radical alquil, por exemplo, para formar  $-C(=O)OR^{10}$ , em que  $R^{10}$  é conforme definido acima para o acil.

O termo “alquilcarboniloxi” refere-se a um  $-O-C(=O)R^{11}$ , em que  $R^{11}$  é como definido acima para o acil.

O termo “alquilcarbonilamino” refere-se a um grupo da Fórmula -  $NH(C=O)R$  ou  $-NR'(C=O)R$ , em que  $R$  e  $R'$  são, cada um de forma independente, alquil ou alquil substituído.

O termo “alquilcarbonilaminoalquil” refere-se a um grupo  $-R^b-NR^d-C(=O)-R^e$ , em que  $R^b$  é alquilenos ou alquilenos substituído,  $R^d$  é hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido, e  $R^e$  é alquil, conforme aqui definido.

O termo “alcoxi”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que consiste de um átomo de oxigênio fixado a um grupo alquil ramificado ou não, opcionalmente substituído, a um grupo cicloalquil, aralquil ou cicloalquilalquil. Exemplos não exaustivos de tais grupos alcoxi incluem o metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, hexanoxi e similares.

O termo “alquitio”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que consiste de um átomo de enxofre fixado a um grupo alquil, cicloalquil, aralquil ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído. Exemplos não exaustivos de grupos alquitio incluem metiltio ( $SCH_3$ ), etiltio ( $SCH_2CH_3$ ),

n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, n-hexiltio e similares.

O termo “acilamino”, em si ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que consiste de um grupo amino fixado a um ou dois grupos acil independentemente selecionados, conforme descrito anteriormente. No caso de dois grupos acil de um ácido dicarboxílico estarem fixados ao grupo amino, isto representará imidas, tais como ftalimidas, meimidas e similares, estando incluídas no significado do termo acilamino.

O termo “halo” ou “halogênio”, como um grupo ou como parte de um grupo, é uma forma genérica para o fluoro, cloro, bromo ou iodo.

O termo “haloalquil”, isolado ou em combinação, refere-se a um radical alquil que possui o significado definido acima, sendo que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio, conforme definido acima. Exemplos não exaustivos de tais radicais haloalquil incluem clorometil, 1-bromoetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 1,1,1-trifluoroetil e similares.

O termo “haloalcoxi”, isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula -O-alquil, em que o grupo alquil é substituído por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio. Por exemplo, “haloalcoxi” inclui -OCF<sub>3</sub> e -OCHF<sub>2</sub>.

O termo “sulfonamida”, isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula -SO<sub>2</sub>-NRR, em que cada R é independentemente um hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido.

O termo “alquilsulfonilamino”, isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula -NR<sup>d</sup>-SO<sub>2</sub>-R, em que R<sup>d</sup> é hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido, e R é independentemente alquil, conforme aqui definido.

Sempre que o termo “substituído” for utilizado na presente invenção, ele indicará que um ou mais átomos de hidrogênio no átomo indicado na expressão que utiliza “substituído” foi trocado por uma seleção dentre o grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo indicado não seja

excedida e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável. Por exemplo, um composto que é robusto o suficiente para sobreviver isoladamente em um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação e na formulação a um agente terapêutico.

5 Quando grupos puderem ser substituídos opcionalmente, tais grupos podem ser substituídos uma ou mais vezes, e preferivelmente uma ou duas vezes. Substituintes podem ser selecionados, por exemplo, dentre o grupo que abrange halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano haloalcoxi, e haloalquil.

10 Conforme aqui utilizadas, as expressões “alquil, aril ou cicloalquil, cada um sendo opcionalmente substituído por”, ou “alquil, aril, ou cicloalquil, sendo opcionalmente substituído por” refere-se a um alquil opcionalmente substituído, um aril opcionalmente substituído e um cicloalquil opcionalmente substituído.

15 Sempre que utilizada na presente invenção, a expressão “compostos da invenção”, ou uma expressão semelhante, inclui os compostos da Fórmula geral I ou II e qualquer de seus subgrupos. Esta expressão refere-se também aos compostos descritos nas Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 e a seus derivados, N-óxidos, sais, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, 20 formas tautoméricas, isômeros ópticos, análogos, pró-drogas, ésteres e metabólitos, bem como seus análogos de nitrogênio quaternizados. As formas N-óxido de tais compostos deve abranger os compostos em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao chamado N-óxido.

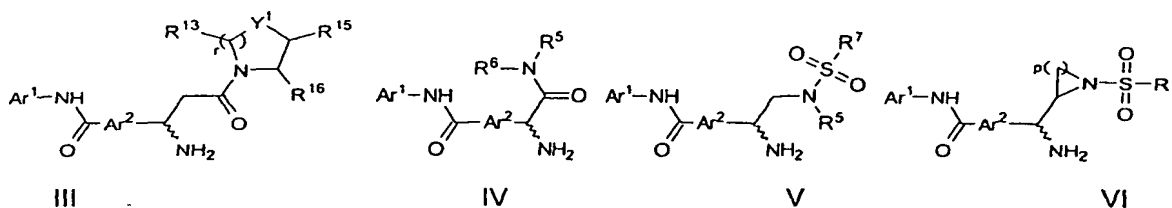
Conforme utilizadas na especificação e nas reivindicações anexas, os 25 artigos “um(a)”, “o” e “a” incluem suas formas plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Por exemplo, “um composto” significa um composto ou mais de um composto.

Os termos descritos acima e outros utilizados na especificação são bem conhecidos pelos especialistas na técnica.

30 Características preferidas dos compostos desta invenção são agora

descritas.

Em uma configuração particular, os compostos da Fórmula I ou II são da Fórmula III, IV, V ou VI



$Y^1$  é selecionado dentre  $-CH_2-$ ,  $-CH(R^{14})-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ;

5  $p$  é selecionado dentre 2, 3 ou 4, preferivelmente 3 ou 4, e mais preferivelmente 3;

$r$  é um número inteiro selecionado dentre 0, 1, 2 ou 3;

sendo que  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente selecionados entre hidrogênio ou alquil;

10 ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  formam, juntos com os átomos de carbono aos quais estão fixados, um aril, um heteroaril, um cicloalquil ou um heterociclil;

ou  $r$  é 2 e dois  $R^{13}$  junto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um aril, um heteroaril, um cicloalquil ou um heterociclil,

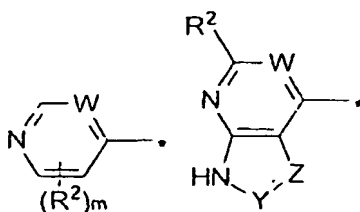
sendo que  $R^{15}$  e  $R^{16}$ , juntos com o átomo de carbono ao qual estão  
15 fixados, formam um aril, um cicloalquil, um heteroaril, um heterociclil, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquil-heteroaril, alquilsufonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo,  
20 ou sulfonil;

sendo que  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  possuem o mesmo significado definido acima.

$Ar^1$  é, preferivelmente, um anel 4-piridil que pode ser opcionalmente substituído, ou conter um anel 4-piridil como parte de uma estrutura bicíclica,  
25 sendo que tal estrutura bicíclica é fixada ao átomo de nitrogênio da porção amida mostrada na Fórmula I ou II, por meio do (1) átomo de carbono no anel

4-piridil.

Estruturas preferíveis de  $Ar^1$  são da Fórmula:



em que

$m$  é um número inteiro selecionado dentre 0, 1, 2 ou 3;

5  $W$  é  $C(R^2)$  ou  $N$ ;

$Y$  e  $Z$  são selecionados independentemente dentre o grupo que contém  $N$  e  $CR^2$ ;

$R^2$  é selecionado dentre hidrogênio, halogênio, ou um grupo selecionado dentre alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril ou heteroaril, sendo que cada um desses grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes  
10 selecionados dentre o grupo que contém halo, hidroxil, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalkil.

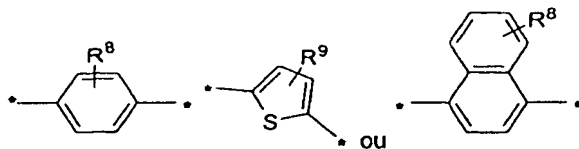
Nessas estruturas preferíveis para  $Ar^1$ , as seguintes características são preferidas:

$m$  é 0 ou 1, preferivelmente 0; e

$W$  é  $N$  ou  $C(R^2)$ , particularmente quando o  $R^2$  presente em  $W$  for hidrogênio.

15 Em uma configuração particular, nessas estruturas para  $Ar^1$ , as seguintes características são preferidas, em que  $Y$  é  $CH$  e  $Z$  é  $CH$ , ou em que  $Y$  é  $CH$  e  $Z$  é  $N$ , ou em que  $Y$  é  $N$  e  $Z$  é  $CH$ .

$Ar^2$  é preferivelmente da Fórmula:



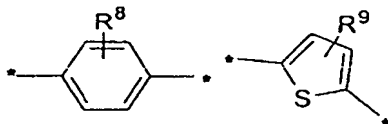
em que

20  $R^8$  é selecionado dentre o grupo que contém hidrogênio e halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, cada um desses grupos sendo opcionalmente substituídos por

um ou mais substituintes; e

$R^9$  é selecionado dentre o grupo que contém hidrogênio, halogênio e alquil.

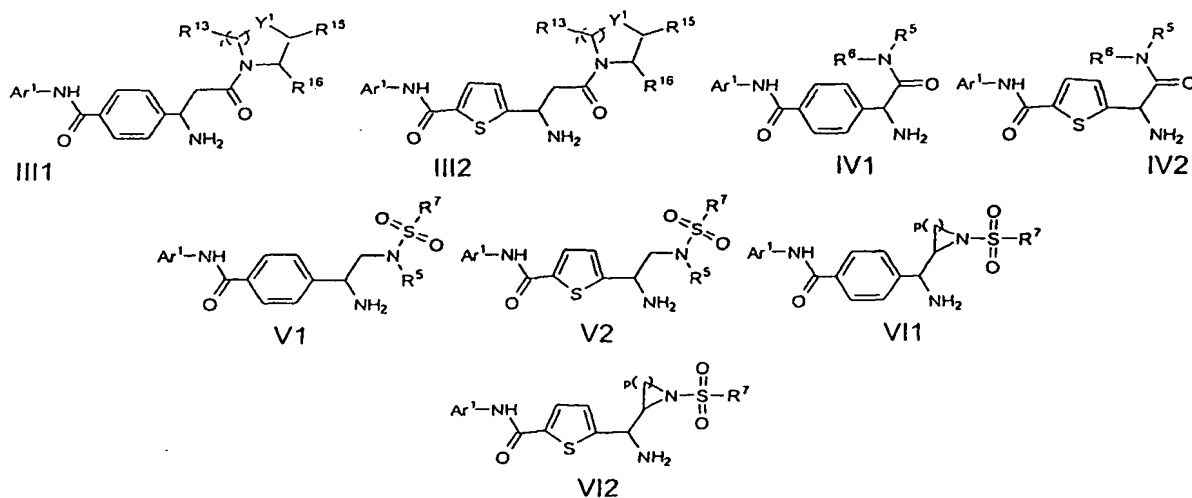
Mais preferivelmente ainda,  $-Ar^2-$  é



5 em que, preferivelmente,  $R^8$  e  $R^9$  são hidrogênio.

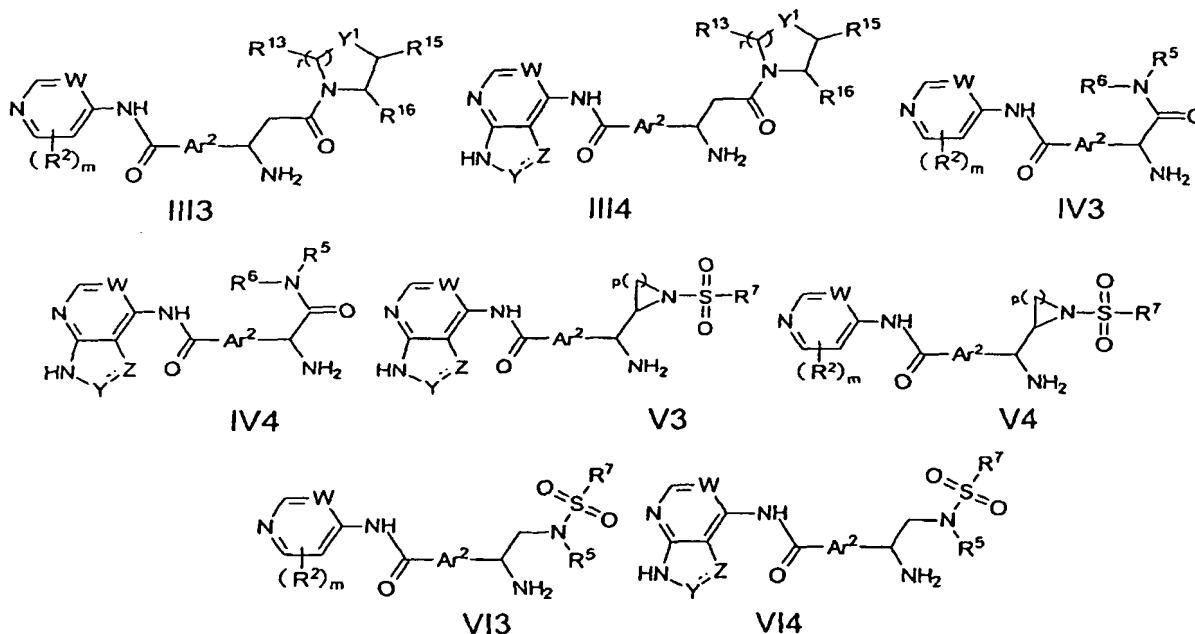
Preferivelmente, quando A está presente em  $R^1$ , A é oxigênio ou enxofre. Em algumas configurações, A é preferivelmente enxofre. Em outras configurações, A é preferivelmente oxigênio.

De acordo com uma configuração da presente invenção, estruturas  
10 preferíveis são compostos que possuem uma das Fórmulas estruturais



em que  $Ar^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , r e p possuem o mesmo significado definido acima.

De acordo com uma configuração particular desta invenção, os compostos possuem uma das Fórmulas estruturais



em que  $Ar^2$ , W, Y, Z,  $Y^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , r, m e p possuem o mesmo significado definido acima.

- 5 Em uma configuração,  $Ar^1$  é um heteroaril e  $R^5$ ,  $R^6$  são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, heteroaril, aralquil, heteroarilalquil, arilcicloalquil fundido, cicloalquilalquil, cicloalquil, heterociclil, heterociclilalquil, alcoxialquil, alquilsulfonilaminoalquil, alcoxi, hidroxialquil, alquilaminoalquil, arilalquil-heterocicloalquil, alquilamino
- 10 opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente um ou mais alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino opcionalmente substituídos.
- 15 ou em que  $R^5$  e  $R^6$ , juntos com o N ao qual estão ligados, formam um heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, ao qual pode haver fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente um ou mais alquil,

aril, aralquil, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro,  
 carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi,  
 alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino, sendo que cada substituinte pode ser  
 opcionalmente substituído por um ou mais alquil, aril, halo, alcoxi,  
 5 haloalcoxi, heteroaril, heteroarilalquil, aralquil, hidroxil, hidroxialquil.

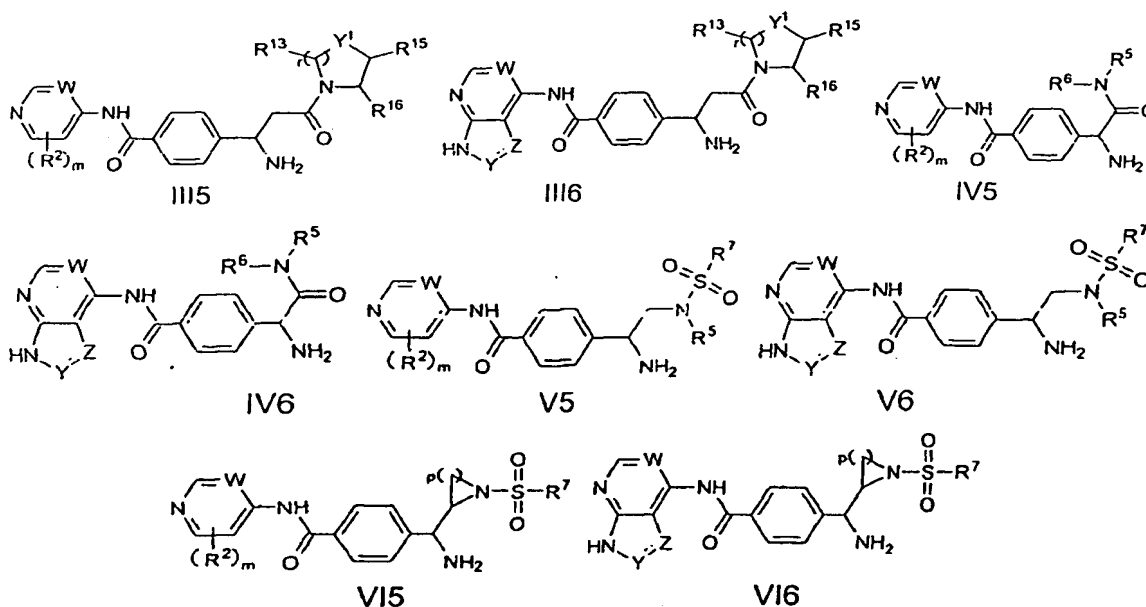
Em outra configuração,  $Ar^1$  é um heteroaril e  $R^7$  é selecionado dentre  
 alquil, heteroaril, cicloalquil, heterociclil ou aril opcionalmente substituídos,  
 ao qual pode haver fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril,  
 heterociclil opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é  
 10 independentemente um ou mais alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil,  
 amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi,  
 hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino. Em uma  
 configuração preferível,  $Ar^1$  é piridin-4-il.

Em uma configuração, a presente invenção fornece compostos, conforme  
 15 definidos acima, com  $Ar^1$  sendo piridin-4-il,  $Ar^2$  sendo fenileno,  $R^5$  sendo  
 hidrogênio e  $R^6$  sendo selecionado dentre fenilmetil, 2-fenilmetil, 1-feniletil,  
 2-fenilpropil, 2(2-clorofenil)metil, 2(3-clorofenil)metil, 2(4-clorofenil)metil,  
 2(4-metoxifenil)metil, 2(2-fluorofenil)metil, 2(3-fluorofenil)metil, 2(4-  
 fluorofenil)metil, e  $R^7$  sendo selecionado dentre metil, etil, propil, fenilmetil,  
 20 fenil, 4-metilfenil, 1-feniletil, 2-fenilpropil, 2(2-clorofenil)metil, 2(3-  
 clorofenil)metil, 2(4-clorofenil)metil, 2(4-metoxifenil)metil, 2(2-  
 metoxifenil)metil, 2(2-fluorofenil)metil, 2(3-fluorofenil)metil e 2(4-  
 fluorofenil)metil.

Em uma configuração, a presente invenção fornece compostos, conforme  
 25 definidos acima, com  $Ar^1$  sendo piridin-4-il,  $Ar^2$  sendo fenileno, sendo que  $R^5$   
 e  $R^6$ , juntos com o N ao qual estão fixados, formam um heterociclil ou  
 heteroaril opcionalmente substituídos, ao qual pode haver fundido um ou mais  
 aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil opcionalmente substituídos, sendo que  
 o substituinte é independentemente um ou mais alquil, aril, heteroaril,  
 30 cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi,

hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino opcionalmente substituídos.

De acordo com uma configuração particular da presente invenção, os compostos possuem uma das Fórmulas estruturais



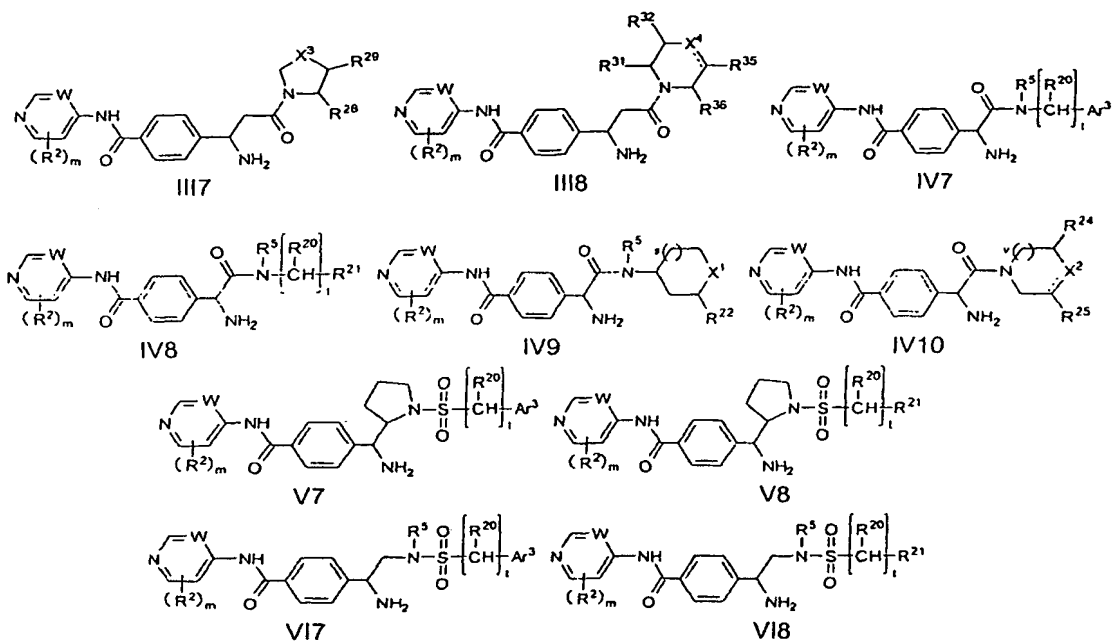
5       sendo que W, Y, Z, Y¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, r, m e p possuem o mesmo significado definido anteriormente.

Em uma configuração, a presente invenção fornece compostos, conforme definidos anteriormente, sendo que R⁵ é selecionado entre hidrogênio, alquil ou cicloalquil, sendo que W, Y, Z, Y¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, r, m e p  
10       possuem o mesmo significado definido anteriormente.

Em uma configuração, a presente invenção fornece compostos, conforme definidos anteriormente, sendo que R⁶ é selecionado dentre alquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, alcoxi, alcoxialquil, alquilsulfonilaminoalquil, hidroxialquil, alquilaminoalquil,  
15       heterociclil, heterociclilalquil, alquilamino, cada um deles sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre alquil, alcoxi, halo, alcoxi, hidroxil, hidroxialquil, aril, heteroaril ou heterociclil, e sendo que W, Y, Z, Y¹, R², R⁵, R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, r, m e p possuem o mesmo significado definido anteriormente.

Em uma configuração, a presente invenção fornece compostos, conforme definidos acima, sendo que  $R^5$  e  $R^6$ , juntos com o N ao qual estão fixados, formam um heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, ao qual pode haver fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil  
 5 opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente selecionado dentre um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino; cada um dos substituintes podendo ser opcionalmente  
 10 substituído por um ou mais alquil, aril, halo, alcoxi, haloalcoxi, heteroaril, heteroarilalquil, aralquil, hidroxil, hidroxialquil, e sendo que W, Y, Z,  $Y^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , r, m e p possuem o mesmo significado definido anteriormente.

De acordo com uma configuração particular desta invenção, os  
 15 compostos possuem uma das Fórmulas estruturais



sendo que

t é um número inteiro selecionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

s é um número inteiro selecionado entre 0 ou 1;

v é um número inteiro selecionado entre 0 ou 1;

$R^5$  é selecionado entre hidrogênio, alquil ou cicloalquil;

$R^{20}$  é selecionado entre hidrogênio ou alquil;

$Ar^3$  é selecionado entre aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre halo, alcoxi, alquil, hidroxialquil, hidroxil, aril, ariloxi, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil;

$R^{21}$  é selecionado entre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxi, alquilsulfonilamino, hidroxil, alquilamino;

$R^{22}$  é selecionado entre hidrogênio, alquil, aril;

$X^1$  é selecionado entre  $CHR^{23}$  ou  $NR^{23}$ , sendo que  $R^{23}$  é selecionado dentre hidrogênio, alquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, cada um sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre alquil, aril, ariloxi, aralquil, halo, hidroxil, alcoxi;

ou sendo que  $R^{22}$  e  $R^{23}$ , juntos com os átomos de carbono aos quais estão fixados, formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente selecionado dentre um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

$X^2$  é selecionado entre O,  $NR^{26}$  ou  $C(R^{26})R^{27}$ , sendo que  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são, cada um independentemente, hidrogênio, ou são selecionados dentre o grupo que consiste de alquil, aril, aralquil, heteroaril, hidroxialquil, alcoxi, hidroxil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi;

sendo que  $R^{24}$  e  $R^{25}$  são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, ou selecionados do grupo que consiste de alquil, aril, aralquil, heteroaril, hidroxialquil, alcoxi, hidroxil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi.

ou sendo que  $R^{24}$  e  $R^{26}$ , juntos com os átomos aos quais estão fixados, formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente selecionado dentre um ou mais alquil,

aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

5  $X^3$  é selecionado dentre O, S,  $NR^{30}$  ou  $CHR^{30}$ , sendo que  $R^{30}$  é selecionado de hidrogênio ou de um grupo selecionado entre alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquil, alcoxi, alcoxicarbonil, aril, heteroaril;

10 Sendo que  $R^{28}$  e  $R^{29}$  são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio ou de um grupo que consiste de alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi;

15 ou sendo que  $R^{29}$  e  $R^{30}$ , juntos com os átomos aos quais estão fixados, formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é selecionando dentre um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

20 sendo que  $X^4$  é selecionado dentre O, S,  $NR^{33}$ ,  $C(R^{33})R^{34}$ , sendo que  $R^{33}$  e  $R^{34}$  são, cada um independentemente, hidrogênio ou selecionados dentre o grupo que consiste de alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquil, alcoxi, alcoxicarbonil, aril, heteroaril;

25 sendo que  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{35}$  e  $R^{36}$  são, cada um independentemente, hidrogênio ou selecionados dentre o grupo que consiste de alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi;

30 ou sendo que  $R^{31}$  e  $R^{32}$ , juntos com os átomos aos quais estão fixados, formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, sendo

que o substituinte é independentemente selecionado dentre um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

5       ou sendo que  $R^{32}$  e  $R^{33}$ , juntos com os átomos aos quais estão fixados, formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituídos, sendo que o substituinte é independentemente selecionado dentre um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil,  
10      alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

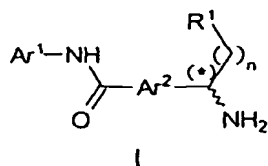
e sendo que a linha pontilhada representa uma ligação dupla opcional.

Em uma configuração, a presente invenção refere-se a qualquer um dos compostos descritos acima, em que  $Ar^3$  é selecionado dentre fenil, bifenilil, bifenilenil, 5- ou 6-tetralinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-azulenil, 1- ou 2-  
15      naftil, 1-, 2- ou 3-indenil, 1-, 2- ou 9-antril, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-acenaftilenil, 3-, 4- ou 5-acenaftenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenantril, 1- ou 2- pentalenil, 1-, 2-, 3- ou 4- fluorenil, 4- ou 5- indanil, 5-, 6-, 7- ou 8-tetrahidronaftil, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, 1,2-dihidronaftil, dibenzo[a,d]cilcoheptenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-pirenil, 2- ou 3-furil, 2- ou 3-tienil, 1-, 2- ou 3-pirrolil, 1-, 2-, 4- ou 5-  
20      imidazolil, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolil, 3-, 4- ou 5-isoxazolil, 2-, 4- ou 5-oxazolil, 3-, 4- ou 5-isotiazolil, 2-, 4- ou 5-tiazolil, 1,2,3-triazol-1-, -2-, -4- ou -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -4- ou -5-il, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-tiadiazol-3- ou -4-il, 1,3,4-tiadiazolil, 1- ou 5-  
25      tetrazolil, 2-, 3- ou 4-piridil, 3- ou 4-piridazinil, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2H-tiopiraniil, 2-, 3- ou 4-4H-tiopiraniil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuril, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzofuril, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotienil, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzotienil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolil, 2- ou 3-pirazinil, 1,4-oxazin-2- ou -3-il, 1,4-dioxin-2- ou -3-il, 1,4-tiazin-2- ou -3-il, 1,2,3-  
30      triazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazin-2-, -4- ou -6-il, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-,

-4-, ou -5-il, 1-, 2-, 4- ou 5- benzimidazolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzopirazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzoxazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzotiazolil, 1-, 2-tiantrenil, 3-, 4- ou 5-isobenzofuranil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-  
5 xantenil, 1-, 2-, 3- ou 4-fenoxatiinil, 2-, 3-pirazinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-indolizinil, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolil, 2-, 6-, 7- ou 8-purinil, 4-, 5- ou 6-ftalazinil, 2-, 3- ou 4-nfatiridinil, 2-, 5- ou 6- quinoxalinil, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinil, 1-, 2-, 3- ou 4-quinolizinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinil (quinolil), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolil, 1-,  
10 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinil (isoquinolil), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinnolinil, 2-, 4-, 6- ou 7-pteridinil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-carbazolil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-carbolinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-fenantridinil, 1-, 2-, 3- ou 4-acridinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-perimidinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-(1,7)fenantrolinil, 1- ou 2-fenazinil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-  
15 fenotiazinil, 3- ou 4-furazanil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenoxazinil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclonoil, ciclodecil, piperidinil, azetidil, imidazolinil, imidazolidinil, isoxazolinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, piperidil, succinimidil, 3H-indolil, indolinil, isoindolinil, cromenil, isocromanil, xantenil, 2H-pirrolil, 1-  
20 pirrolinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, pirrolidinil, 4H-quinolizinil, 4aH-carbazolil, 2-oxopiperazinil, piperazinil, homopiperazinil, 2-pirazolinil, 3-pirazolinil, piranil, dihidro-2H-piranil, 4H-piranil, 3,4-dihidro-2H-piranil, triazinil, cinnolinil, ftalazinil, oxetanil, tietanil, 3-dioxolanil, 1,4-dioxanil, 2,5-dioximidazolidinil, 2,2,4-piperidonil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-  
25 oxoazepinil, indolinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil, tiomorfolinil, tiomofrolinil sulfoxida, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanil, 1,4-oxatianil, 1,4-ditianil, 1,3,5-trioxanil, 6H-1,2,5-tiadizinil, 2H-1,5,2-ditiazinil, 2H-oxocinil, 1H-pirrolizinil, tetrahidro-1, 1-dioxotienil, N-formilpiperazinil, morfolinil, cada  
30 um sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

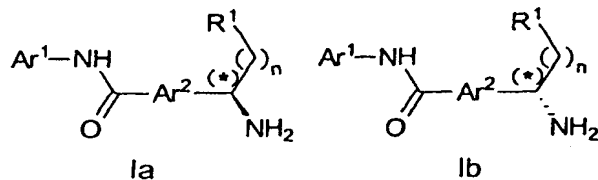
selecionados dentre halo, alcoxi, haloalquil, haloalcoxi, alquil, hidroxialquil, hidroxil, aril, ariloxi, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil.

É claro para um especialista na técnica que os compostos para da Fórmula I ou II contêm, no mínimo, um centro assimétrico e, por isso, pode existir como formas estereoisoméricas diferentes. Este centro assimétrico é indicado com um asterisco (\*) na figura abaixo.

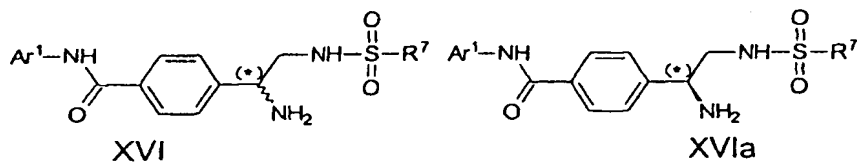


A configuração absoluta de cada centro assimétrico que pode estar presente nos compostos da Fórmula I ou II pode ser indicada pelos descritores estereoquímicos R e S. Quando dois centros quirais estão presentes no composto, na configuração R,R por exemplo, a primeira letra refere-se à configuração do carbono que contém o grupo amina (\*).

Em uma configuração particular: para os compostos da Fórmula I ou II, a configuração preferível tem a Fórmula Ia quando Ar² é fenileno ou naftileno. A configuração preferível tem a Fórmula Ib, quando Ar² é tienileno.

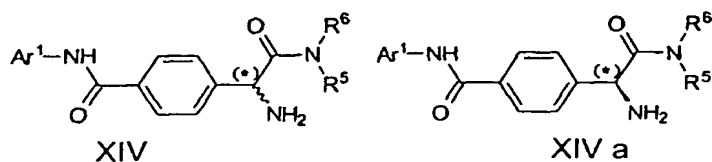


Em uma configuração particular, para os compostos da Fórmula XVI, o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) tem preferivelmente a configuração S, por exemplo, compostos da Fórmul XVIa.



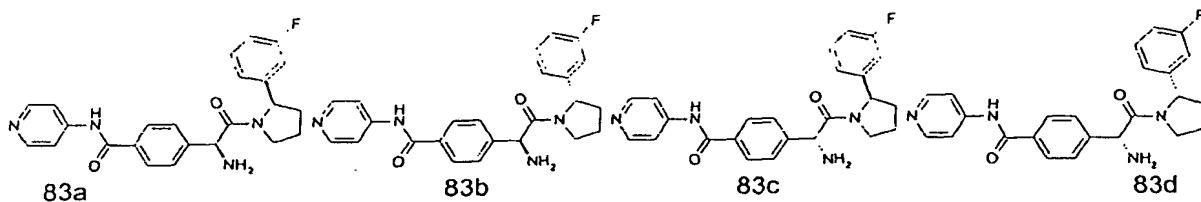
Em uma configuração particular, para os compostos da Fórmula XIV, quando R⁵ e/ou R⁶ não contêm nenhum centro quiral, o átomo de carbono

marcado com o asterisco (\*) tem preferivelmente a configuração S, por exemplo, compostos da Fórmula XIVa.

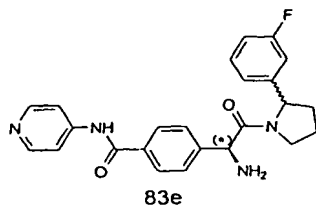


Em compostos da Fórmula XIV, quando R<sup>5</sup> e/ou R<sup>6</sup> contêm um centro quiral, o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) tem preferivelmente a configuração S.

Por exemplo, o composto 83, que pode ter 4 diastereoisômeros: **83a** 4-{(S)-1-Amino-2-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida; **83b** 4-{(S)-1-Amino-2-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida; **83c** 4-{(R)-1-Amino-2-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida; e **83d** 4-{(R)-1-Amino-2-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida.

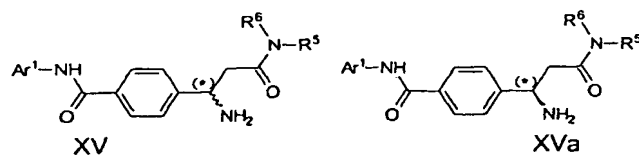


o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) (Composto 83e) tem preferivelmente a configuração S, por exemplo, compostos preferíveis são compostos 83a e 83b.



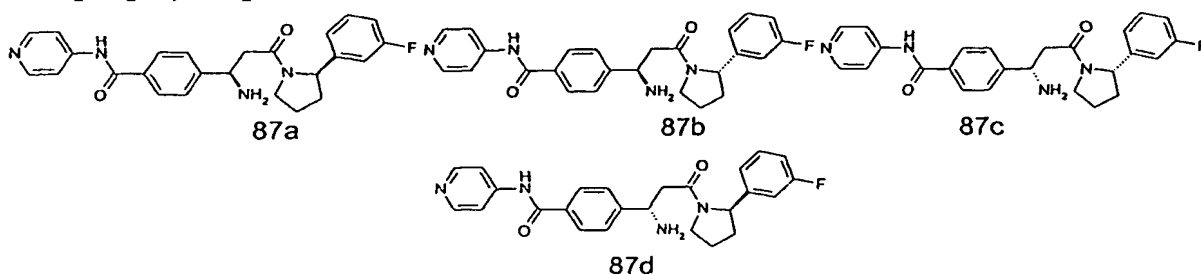
Em uma configuração particular, os compostos da Fórmula XV, quando R<sup>5</sup> e/ou R<sup>6</sup> não contêm nenhum centro quiral, o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) tem preferivelmente a configuração R, por exemplo,

compostos da Fórmula XVa.

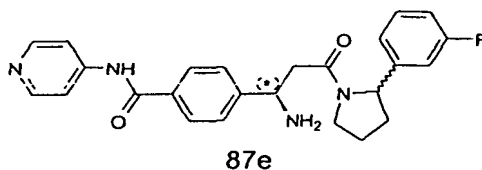


Em compostos da Fórmula XV, quando R<sup>5</sup> e/ou R<sup>6</sup> contêm um centro quiral, o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) tem preferivelmente a configuração R.

- 5 Por exemplo, o composto 87, que pode ter 4 diastereoisômeros: **87a** 4-{{(R)-1-Amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida; **87b** 4-{{(R)-1-Amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida; **87c** 4-{{(S)-1-Amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-
- 10 benzamida; e **87d** 4-{{(S)-1-Amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida.



o átomo de carbono marcado com o asterisco (\*) (Composto 83e [87e]) tem preferivelmente a configuração R, por exemplo, compostos preferíveis são compostos 87a e 87b.



- 15 Os compostos da invenção podem ter a forma de sais aceitáveis em termos farmacêuticos e/ou veterinários, como geralmente descritos abaixo. Alguns exemplos preferíveis, mas não exaustivos, de ácidos orgânicos e/ou inorgânicos farmaceuticamente aceitos são o ácido hidrolórico, ácido

hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético e ácido cítrico, bem como outros ácidos farmaceuticamente aceitáveis conhecidos (para os quais é feita referência ao estado da técnica mencionado abaixo).

Quando os compostos da invenção contêm um grupo ácido, bem como  
5 um grupo básico, os compostos da invenção podem também formar sais  
internos, e tais compostos estão incluídos no escopo da invenção. Quando os  
compostos da invenção contêm um heteroátomo doador de hidrogênio (como  
o NH), a invenção abrange também sais e/ou isômeros formados pela  
transferência desse átomo de hidrogênio para um grupo básico ou átomo na  
10 molécula.

Além disso, embora geralmente, com respeito aos sais dos compostos da  
invenção, sais farmaceuticamente aceitos são preferíveis. Deve-se notar que a  
invenção, em seu sentido mais amplo, inclui também sais não aceitos  
farmaceuticamente, que podem ser, por exemplo, utilizados no isolamento  
15 e/ou purificação dos compostos da invenção. Por exemplo, sais formados com  
sais ou bases opticamente ativos podem ser usados para formar sais  
diastereoisoméricos que podem facilitar a separação de isômeros opticamente  
ativos dos compostos da Fórmula I ou II acima.

A invenção também abrange geralmente todas as pré-drogas  
20 farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas dos compostos da Fórmula I ou II,  
para as quais é feita referência geral ao estado da técnica mencionada abaixo.

O termo “pró-droga”, conforme aqui utilizado, significa derivados  
farmacologicamente aceitáveis, como ésteres, amidos e fosfatos, de tal forma  
que o produto resultante da biotransformação *in vivo* do derivado é a droga  
ativa. A referência feita a Goodman e Gilman (*The Pharmacological Basis of*  
25 *Therapeutics*, 8ª Edição, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “*Biotransformation of*  
*Drugs*”, páginas de 13 a 15), que descreve pró-drogas, é geralmente  
incorporada aqui. Pró-drogas dos compostos da invenção podem ser  
preparadas modificando-se grupos funcionais presentes em tais componentes,  
30 de maneira que as modificações são rompidas, seja em manipulação de rotina

ou *in vivo*, do componente original. Exemplos típicos de pró-drogas são descritos, por exemplo, nos documentos WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 e WO 99/33792, todos incorporados a este documento por referência. Pró-drogas são caracterizadas pela maior biodisponibilidade e são prontamente metabolizados em inibidores ativos *in vivo*. O termo “pré-droga”, conforme aqui utilizado, significa qualquer composto que pode ser modificado para formar uma espécie de droga, em que a modificação pode ocorrer tanto dentro como fora do corpo, e tanto antes como depois da pré-droga ter alcançado a área do corpo para que a administração da droga é indicada.

Como descrito acima, alguns dos compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos que servem como um centro quiral, o que pode levar a diferentes formas ópticas (por exemplo, enantiômeros ou diastereoisômeros). A invenção abrange todas essas formas ópticas em todas as configurações possíveis, bem como suas misturas.

Mais geralmente, em vista do acima exposto, será claro para um especialista na técnica que os compostos da invenção podem existir na forma de diferentes isômeros e/ou tautômeros, incluindo, sem limitação, isômeros geométricos, isômeros conformacionais, E/Z-isômeros, isômeros estereoquímicos (como enantiômeros e diastereoisômeros) e isômeros que correspondem à presença dos mesmos substituintes em diferentes posições nos anéis presentes nos compostos da invenção. Todos esses isômeros, tautômeros possíveis e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

Os compostos da Fórmula I ou II podem ser preparados conforme descrito na seção experimental abaixo, utilizando-se métodos e químicas com os quais um especialista na técnica é familiar.

Será claro também que, quando os compostos desejados da invenção e/ou os materiais de início, precursores e/ou intermediários utilizados na preparação, contêm grupos funcionais que são sensíveis às condições de reação utilizadas na preparação dos compostos da invenção (por exemplo, que

passariam por reações indesejadas sob essas condições se não estivessem adequadamente protegidos), eles podem ser protegidos durante tal reação com um ou mais grupo protetor adequado, qual grupo protetor pode então ser adequadamente removido após a conclusão de tal reação e/ou como uma etapa posterior ou final da preparação dos compostos da invenção. Formas protegidas dos compostos da invenção estão incluídas no escopo desta invenção. Grupos protetores adequados, bem como os métodos e condições para inseri-los e removê-los, serão claros para um especialista na técnica e estão geralmente descritos nos manuais padrão de química orgânica, como Greene e Wuts, *“Protective groups in organic synthesis”*, 3ª Edição, Wiley and Sons, 1999. que é a este documento incorporado por referência em sua totalidade. Será claro também para um especialista na técnica que compostos da invenção em que um ou mais grupos funcionais tiverem sido protegidos com grupos funcionais adequados podem ser utilizados como intermediários na produção e/ou sínteses dos compostos da invenção, sendo essa forma um outro aspecto da invenção.

Geralmente, os compostos da invenção podem ser preparados a partir de intermediários contendo amino ou ácido 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, descritos mais adiante, que podem ser reagidos com moléculas reativas complementares, de modo a formar o componente desejado. Os intermediários e moléculas reativas complementares são disponíveis comercialmente ou podem ser facilmente preparados por um especialista na técnica.

Os compostos da invenção podem ser utilizados para a inibição de quinases *in vitro* ou *in vivo*, preferivelmente *in vitro*, para se modular rotas biológicas e/ou processos em que tais quinases estão envolvidas; e/ou para prevenir e/ou tratar doenças ou desordens em que tais quinases, rotas e/ou processos estão envolvidos.

De acordo com uma configuração preferível, mas não limitante, os compostos da invenção podem ser utilizados para inibir (ao menos um isóformo de) ROCK; e assim pode ser utilizado para quaisquer finalidades

conhecidas intrinsecamente por inibidores de ROCK.

Na invenção, preferência particular é dada a compostos da Fórmula I ou II acima que, no ensaio de inibição de ROCK descrito abaixo, inibem ROCK com um valor  $IC_{50}$  de menos de 100  $\mu M$ , preferivelmente menos de 50  $\mu M$ ,  
5 mais preferivelmente menos de 10  $\mu M$ , preferivelmente menos de 5  $\mu M$ , ainda mais preferivelmente menos de 1  $\mu M$ , preferivelmente menos de 0,1  $\mu M$ , e particularmente menos de 10 nM, por exemplo, menos de ou 1 nM, conforme determinado pelo ensaio adequado, como o ensaio utilizado nos exemplos abaixo.

10 A presente invenção relata também o uso dos compostos da Fórmula I ou II acima na (preparação de uma composição para) inibição de ao menos uma quinase, em particular, para inibir ao menos um isóformo de ROCK, mais especificamente para inibir isóformos de ROCK I e/ou ROCK II. Conforme aqui utilizado, o termo “ROCKI” pode ser denominado também ROK- $\beta$ ,  
15 p160ROCK, ou Rho-quinase  $\beta$ , e o termo “ROCKII” pode também ser denominado ROK- $\alpha$  ou Rho-quinase  $\alpha$ . Tal inibição pode ser realizada *in vitro* e/ou *in vivo*, e quando realizada *in vivo*, é realizada preferivelmente de maneira seletiva, como definido acima.

De acordo com uma configuração, a invenção fornece um método para se  
20 tratar ou amenizar a gravidade de uma doença ou condição mediada por ROCK em um paciente, abrangendo a etapa de se administrar a tal paciente um composto segundo a presente invenção.

A expressão “condição mediada por ROCK” ou “doença”, conforme aqui utilizadas, significam qualquer doença ou outra condição deletéria em que se  
25 saiba da sua participação. A expressão “condição mediada por ROCK” ou “doença” também significa as doenças ou condições que são aliviadas pelo tratamento com um inibidor de ROCK. Da mesma forma, outra realização da presente invenção relaciona-se ao tratamento ou amenização da gravidade de uma ou mais doenças em que a participação da ROCK é conhecida.

30 De acordo com configurações preferíveis específicas, os compostos da

invenção são preferivelmente utilizados na prevenção e/ou tratamento de, no mínimo, uma doença ou desordem, preferivelmente uma em que, no mínimo, um isóformo de ROCK está envolvido. De acordo com uma configuração preferível ainda mais específica, os compostos da invenção podem ser  
5 utilizados na prevenção e/ou tratamento de, pelo menos, uma doença ou desordem na qual ROCK I ou ROCK II está envolvida, como doenças inflamatórias, doença crônica de obstrução da bexiga (COBD), e a disfunção erétil relacionada, bem como em disfunção erétil relacionada a diabetes.

Especificamente, esta invenção relata o uso de um composto segundo a  
10 invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou amenização da gravidade de uma doença ou condição selecionada dentre doenças ou desordens oculares (tal como, entre outras, retinopatia, glaucoma e doenças retiniais degenerativas como a degeneração macular e a retinite pigmentosa), doenças renais (tal como, entre outras, disfunção renal),  
15 disfunção da bexiga (tal como, entre outras, doença crônica de obstrução da bexiga), disfunção erétil (tal como, entre outras, disfunção erétil relacionada a doenças da bexiga e disfunção erétil relacionada a diabetes), doença ou desordem neurológica ou do SNC (cérebro) (tal como, entre outras, Alzheimer, meningite e convulsões), hipertensão, doenças pulmonares (como,  
20 entre outras, asma, fibrose, pneumonia, fibrose cística, e síndrome de deficiência respiratória), parto prematuro, câncer (como, entre outros, câncer no cérebro (gliomas), mama, cólon, cabeça e pescoço, próstata, rim, pulmão, intestino, nervos, pele, pâncreas, fígado, útero, ovário, cérebro, glândula tireóide, leucemia, linfoma e melanoma), doenças ou desordens  
25 cardiovasculares ou vasculares (vasos sanguíneos, artérias) (como, entre outras, contração cerebrovascular, isquemia, reperfusão, vasoconstrição pulmonar, derrame agudo, falha cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelamento cardíaco, desordem de circulação periférica, hipoxia, arteriosclerose, trombose, aneurisma e hemorragia), doenças  
30 sanguíneas (como, entre outras, sépsis, eosinofilia, endotoxemia), doenças

musculoesqueléticos (como, entre outras, espasmo), doenças inflamatórias, infecções, alergia, doenças e distúrbios autoimunes, AIDS, doenças ósseas (como, entre outras, osteoporose), doenças inflamatórias, diabetes (como, entre outras, hiperglicemia), obesidade e doenças pancreáticas.

5 Por exemplo, os compostos da invenção podem ser utilizados na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios como:

Doenças cardiovasculares e vasculares: incluindo, entre outras, derrame agudo, falha cardíaca congestiva, isquemia vascular, doença cardíaca, remodelamento cardíaco, angina, vasoespasmo coronário, vasoespasmo  
10 cerebral, restenose, hipertensão, hipertensão (pulmonar), vasoconstrição pulmonar, arteriosclerose, trombose (incluindo trombose profunda) e doenças relacionadas a plaquetas.

Distúrbios neurológicos e do SNC: incluindo, entre outras, derrame, esclerose múltipla, lesão cerebral ou espinhal, doenças inflamatórias e  
15 desmielinizantes como a doença de Alzheimer, MS e dor neuropática. Dessa forma, estes compostos são adequados para a prevenção da neurodegeneração e para a estimulação da neuroregeneração em diversos distúrbios neurológicos.

Doenças proliferativas: como o câncer, entre outros, o câncer de cérebro  
20 (gliomas), mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide, leucemia, sarcoma, linfoma e melanoma.

Doenças inflamatórias: incluindo, entre outras, dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doenças intestinais inflamatórias, doença de  
25 Crohn e colite ulcerativa.

Além disso, os compostos da invenção podem ser utilizados na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios como a disfunção erétil, asma brônquica, osteoporose, doenças oculares como glaucoma, degeneração macular e retinopatia, doenças renais e AIDS.

30 Portanto, a presente invenção tem relação com um método para o

tratamento ou amenização da gravidade de uma doença ou condição selecionada dentre doenças cardiovasculares e vasculares, incluindo, entre outras, derrame agudo, falha cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelamento cardíaco, angina, vasoespasma coronário, 5 vasoespasma cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão, hipertensão (pulmonar), arteriosclerose, trombose (incluindo trombose profunda) e doenças relacionadas a plaquetas; desordens neurológicas e do SNC: incluindo, entre outras, derrame, esclerose múltipla, lesão cerebral ou espinhal, doenças inflamatórias e desmielinizantes como a doença de 10 Alzheimer, MS e dor neuropática; doenças proliferativas como o câncer, incluindo, entre outras, câncer de cérebro (gliomas), mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide; leucemia, sarcoma, linfoma, melanoma; disfunção erétil; asma bronquial; osteoporose; doenças oculares como glaucoma, degeneração 15 macular e retinopatia; doenças renais; AIDS; parto prematuro; proliferação de células de músculo liso vascular; hipertrofia miocárdica; malignoma; lesões induzidas por isquemia/reperfusão; disfunção endotelial, doença de Crohn e colite; crescimento exagerado de neuritos; doença de Raynaud; hiperplasia prostática benigna e arteriosclerose, em que tal método inclui a administração 20 a um paciente que precise de um composto ou composição segundo a presente invenção.

Para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser utilizados como uma base ou ácido livre, e/ou na forma de um sal com adição de base e/ou com adição de sal farmaceuticamente aceito (por exemplo, obtido com 25 ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos e não tóxicos), na forma de um hidrato, solvato e/ou complexo, e/ou na forma de uma pró-droga ou pré-droga, como um éster. Conforme aqui utilizado e a menos que declarado em contrário, o termo “solvato” inclui qualquer combinação que possa ser formada por um composto desta invenção com um solvente inorgânico 30 adequado (por exemplo, hidratos) ou um solvente orgânico, como, entre

outros, álcoois, quetonas, ésteres e similares. Esses sais, hidratos, solvatos, etc., e a preparação deles será clara para um especialista na técnica; por exemplo, referência é feita aos sais, hidratos, solvatos, etc., descritos nos documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-6.372.733.

Os sais farmaceuticamente aceitos dos compostos desta invenção, por exemplo, na forma de produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo, incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário que são formados, por exemplo, por ácidos e bases orgânicos ou inorgânicos. Exemplos desses sais de adição ácida incluem o acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, melato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Sais base incluem sais de amônia, sais metálicos de álcali como sais de sódio e potássio, sais de metais terrosos alcalinos como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas como sais de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos como a arginina, lisina e assim por diante. Ademais, os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com tais agentes como alquil halóides, como o metil, etil, propil e cloreto butílico, brometos e iodetos; sulfatos dialquil como dimetil, dietil, dibutil; e sulfatos diamil, halóides de cadeia longa como cloretos, brometos e iodetos, de decil, lauril, miristil e estearil, halóides aralquil como benzil e fenetil-brometos e outros. Outros sais farmaceuticamente aceitos incluem o sal sulfato etanolato e sais sulfato.

Em geral, para uso farmacêutico, os compostos das invenções podem ser formulados como uma preparação farmacêutica que inclui, ao menos, um

composto da invenção e, ao menos, um veículo, diluente, excipiente e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitos, e opcionalmente um ou mais compostos adicionais farmacêuticamente ativos.

Por meio de exemplos não exaustivos, tal formulação pode ter uma  
5 forma adequada para administração oral, para administração parenteral (como por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea, ou infusão intravenosa), para administração tópica (incluindo ocular), para administração por inalação, por adesivos cutâneos, por implantes, supositórios, etc. Tais formatos de administração adequados – que podem ser sólidos, semi-sólidos  
10 ou líquidos, dependendo da forma de administração – bem como os métodos e veículos, diluentes e excipientes para uso na preparação deles, serão claras para um especialista na técnica. Novamente, referência é feita, por exemplo, aos documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-6.372.733, bem como aos manuais padrão, como a mais recente edição do  
15 *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Alguns exemplos preferíveis, mas não limitantes, de tais preparações incluem comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas, cremes, loções, cápsulas de gelatina duras e macias, supositórios, colírios, soluções injetáveis  
20 estéreis e pós embalados estéreis (que são normalmente reconstituídos antes do uso) para administração como um bolo e/ou para administração contínua, podendo ser formulados como veículos, excipientes e diluentes adequados para tais formulações, como a lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta (alcatira),  
25 gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirolidona, polietileno glicol, celulose, água (estéril), metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio, óleos comestíveis, óleos vegetais, óleos minerais ou misturas adequadas destes. As formulações podem opcionalmente conter outras substâncias farmacêuticamente ativas  
30 (que podem ou não levar a um efeito sinérgico com os compostos da

invenção) e outras substâncias que são normalmente utilizadas em formulações farmacêuticas, como agentes lubrificantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes dispersores, desintegrantes, agentes aglomerantes, enchedores, agentes conservantes, agentes  
5 edulcorantes, agentes flavorizantes, reguladores de fluxo, agentes liberadores, etc. As composições podem também ser formuladas de modo a permitir uma liberação rápida, sustentada ou demorada dos compostos ativos nelas contidos, por exemplo, com o uso de liposomas ou matrizes poliméricas hidrofílicas baseadas em géis naturais ou polímeros sintéticos. Para melhorar  
10 a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos de uma composição farmacêutica, de acordo com a invenção, pode ser vantajoso empregar-se  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -ciclodextrinas ou seus derivados. Ainda, co-solventes como álcoois podem melhorar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos. Na preparação de composições aquosas, a adição de sais dos compostos da  
15 invenção pode ser mais adequada, devido à sua maior solubilidade em água.

As ciclodextrinas adequadas são  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -ciclodextrinas (CDs) ou éteres e seus éteres misturados, sendo que um ou mais dos grupos hidroxil das unidades anidroglicose da ciclodextrina são substituídos por alquil, particularmente metil, etil ou isopropil, como  $\beta$ -CD metilado  
20 randomicamente; hidroxialquil, particularmente hidroxietil, hidroxipropil ou hidroxibutil; carboxialquil, particularmente carboximetil ou carboxietil; alquilcarbonil, particularmente acetil; alcóxicarbonilalquil ou carboxialcoxialquil, particularmente carboximetoxipropil ou carboxietoxipropil; alquilcarboniloxialquil, particularmente 2-acetiloxipropil.  
25 Complexantes e/ou solubilizantes que merecem destaque especial são o  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD metilado randomicamente, 2,6-dimetil-  $\beta$ -CD, 2-hidroxietil-  $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\gamma$ -CD, 2-hidroxipropil-  $\gamma$ -CD e (2-carboximetoxi)propil-  $\beta$ -CD e, em particular, 2-hidroxipropil-  $\beta$ -CD (2-HP-  $\beta$ -CD). A expressão 'éter misturado' denota derivados de ciclodextrina em que ao menos dois grupos de  
30 hidroxil ciclodextrina são eterificados com diferentes grupos, como, por

exemplo, hidroxipropil e hidroxietil. Uma maneira interessante de se formular os compostos em combinação com uma ciclodextrina ou um derivado dela foi descrita no documento EP-A-721.331. Embora as formulações lá descritas contenham ingredientes ativos antifúngicos, elas são igualmente interessantes para a formulação dos compostos. Tais formulações podem também ser tornadas mais palatáveis com a adição de edulcorantes e/ou sabores farmacêuticamente aceitos. Em particular, a presente invenção abrange uma composição farmacêutica que contém uma quantidade efetiva de um composto, de acordo com a invenção, com uma ciclodextrina farmacêuticamente aceitável. A presente invenção também abrange complexos de ciclodextrina que consistem de um composto, segundo a invenção, e uma ciclodextrina.

Referência particular é feita às composições, formulações (e veículos, excipientes, diluentes, etc., para uso nelas), roteiros de administração, etc., que são conhecidos em si por piridinocarboxamidas análogas, como aquelas descritas em US-A-4.997.834 e EP-A-0 370 498.

Para o tratamento de dor, os compostos da invenção podem ser usados local ou sistematicamente. Para a administração local, os compostos podem ser usados de maneira vantajosa na forma de spray, pomada ou adesivo transdérmico, ou outra forma adequada de administração tópica, transdérmica e/ou intradérmica; e para a administração sistêmica, os compostos da invenção podem ser administrados de forma vantajosa via oral.

Para aplicações oftálmicas, soluções, géis, comprimidos e similares são geralmente preparados com o uso de uma solução salina fisiológica, sendo o gel ou excipiente o principal veículo. Formulações oftálmicas deveriam preferivelmente ser preparadas a um pH confortável, com um sistema apropriado de tampão.

Mais especificamente, as composições podem ser feitas em uma formulação farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente eficiente de partículas que consistem de uma dispersão sólida dos compostos da

invenção e um ou mais polímeros solúveis em água farmacêuticamente aceitos.

A expressão “uma dispersão sólida” define um sistema em estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) que contém, pelo menos, dois componentes, sendo que um componente é disperso de maneira mais ou menos uniforme ao longo do outro componente ou componentes. Quanto tal dispersão dos componentes acontece de forma que o sistema é quimicamente e fisicamente uniforme ou homogêneo, ou consiste de uma fase, como definida em termodinâmica, essa dispersão sólida é denominada “solução sólida”. Soluções sólidas são sistemas físicos preferíveis porque seus componentes ficam normalmente biodisponíveis imediatamente aos organismos aos quais são administrados. A expressão “uma dispersão sólida” abrange também dispersões menos homogêneas do que soluções sólidas. Tais dispersões não são química e fisicamente uniformes, ou possuem mais do que uma fase.

O polímero solúvel em água é, de forma conveniente, um polímero que possui uma viscosidade aparente de 1 a 100 mPa.s quando dissolvido em uma solução aquosa a 2%, a 20°C. Os polímeros solúveis em água preferíveis são metilceluloses hidroxipropil ou HPMC. As HPMC que possuem um grau metoxi de substituição entre cerca de 0,8 a cerca de 2,5, e uma substituição molar hidroxipropil entre cerca de 0,05 a cerca de 3,0 são geralmente solúveis em água. O grau metoxi de substituição refere-se ao número médio de grupos éter metil presentes por unidade de anidroglicose da molécula de celulose. A substituição molar hidroxipropil refere-se ao número médio de moles do óxido de propileno que reagiram com cada unidade de anidroglicose da molécula de celulose.

Pode ser ainda mais conveniente formular os compostos na forma de nanopartículas que possuem um modificante superficial absorvido em suas superfícies em quantidade suficiente para manter um tamanho médio efetivo das partículas com menos de 1000 nm. Modificadores de superfície

adequados podem ser preferivelmente selecionados dentre excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e surfactantes. Modificadores de superfície preferíveis incluem surfactantes não-iônicos e aniônicos.

Ainda, outra maneira interessante de se formular os compostos de acordo com a invenção envolve uma composição farmacêutica pela qual os compostos são incorporados em polímeros hidrofílicos, aplicando-se esta mistura como uma película de cobertura sobre vários pequenos glóbulos, produzindo assim uma composição com boa biodisponibilidade que pode ser convenientemente fabricada, sendo também adequada para a preparação de formas de dosagem farmacêutica para administração oral. Tais glóbulos compreendem (a) um núcleo central esférico ou arredondado, (b) uma película de cobertura de um polímero hidrofílico com um agente antiretroviral, e (c) uma camada de polímero selante. Materiais adequados para o uso como núcleos nos glóbulos são diversos, contanto que tais materiais sejam farmaceuticamente aceitáveis e tenham dimensões e firmeza adequadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas, sacaretos e seus derivados.

As preparações podem ser feitas de forma conhecida, que geralmente envolvem a mistura de, no mínimo, um composto, segundo a invenção, com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitos e, se desejado, em combinação com outros compostos farmacêuticos ativos, quando necessário sob condições assépticas. Referência é feita novamente aos documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-6.372.733 e também ao estado da técnica mencionado acima, bem como aos manuais padrão, como a mais recente edição do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

As preparações farmacêuticas da invenção tem, preferivelmente, um formato de dosagem unitário, e podem ser embalados adequadamente, por exemplo, em uma caixa, *blister*, frasco, garrafa, sachê, ampola, ou em

qualquer outro recipiente ou contêiner de dose única ou múltipla (que pode ser devidamente rotulado); opcionalmente, com um ou mais panfletos contendo as informações do produto e/ou instruções de uso. Em geral, tais dosagens únicas conterão entre 1 e 1000 mg, e geralmente entre 5 e 500 mg de, ao menos, um composto da invenção, por exemplo, cerca de 10, 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg por dosagem única.

Os compostos podem ser administrados de diversas maneiras, incluindo via oral, retal, ocular, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intranasal, dependendo principalmente da preparação específica utilizada e da condição a ser tratada ou prevenida, sendo que a administração oral e intravenosa são geralmente preferíveis. Ao menos um composto da invenção será geralmente administrado em uma “quantidade eficaz”, pelo qual se entende qualquer quantidade de um composto da Fórmula I ou II acima que, em administração adequada, é suficiente para atingir o efeito terapêutico ou profilático no indivíduo ao qual é administrada. Normalmente, dependendo da condição a ser prevenida ou tratada, bem como da via de administração, tal quantidade eficaz será, normalmente, de 0,01 a 1000 mg por quilograma de peso corporal diário do paciente por dia, mais frequentemente entre 0,1 e 500 mg, tal como entre 1 e 250 mg, por exemplo, cerca de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 ou 250 mg por quilograma de peso corporal diário do paciente por dia, podendo ser administrada como uma única dose diária, dividida em uma ou mais doses diárias, ou essencialmente contínua, como uma infusão por gotejamento. A quantidade a ser administrada, a via de administração e outros regimes de tratamento podem ser determinados pelo clínico responsável pelo tratamento, dependendo de fatores como a idade, gênero, condições gerais do paciente, e a natureza e gravidade da doença/sintomas a serem tratados. Referência é feita novamente aos documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-372.733 e também ao estado da técnica mencionado acima, bem como aos manuais padrão, como a mais recente edição do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Dessa forma, em um outro aspecto, a invenção trata de uma composição, em particular uma composição para uso farmacêutico, que contém, no mínimo, um composto da invenção (por exemplo, um composto que foi identificado, descoberto e/ou desenvolvido com o uso de nemátodos ou do método aqui descrito) e, no mínimo, um veículo adequado (por exemplo, um veículo adequado para uso farmacêutico). A invenção também trata do uso de um composto da invenção na preparação de tal composição.

De acordo com o método desta invenção, tal composição farmacêutica pode ser administrada separadamente em diversas vezes durante o curso da terapia, ou simultaneamente em formas de combinação única ou dividida. A presente invenção deve ser, portanto, interpretada como abrangendo todos esses regimes de tratamento simultâneo ou alternado, sendo que o termo “administração” deve ser interpretado de acordo.

Para administração oral, as composições desta invenção podem ser misturadas com aditivos adequados, como excipientes, estabilizantes ou diluentes inertes, e levadas por meio de métodos corriqueiros às formas de administração adequadas, como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, soluções aquosas, alcoólicas, ou oleosas. Exemplos de veículos inertes adequados são a goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose, ou amido, em particular o amido de milho. Nesse caso, a preparação pode ser realizada tanto como grânulos secos como húmidos. Excipientes ou solventes oleosos adequados são óleos vegetais ou animais, etanol, soluções de açúcar ou misturas destes. Polietileno glicol e polipropileno glicol também são úteis como auxiliares para outras formas de administração. Como comprimidos de liberação imediata, essas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, ligadores, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes conhecidos da técnica.

Quando administradas por aerossol nasal ou inalação, essas combinações

podem ser preparadas por técnicas bem conhecidas da formulação farmacêutica, podendo ser preparadas como soluções em salina, empregando álcool benzil ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluocarbonos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersores conhecidos da técnica. Formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou sprays são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos da invenção ou seus sais toleráveis fisiologicamente em um solvente farmaceuticamente aceito, como o etanol ou a água, ou a mistura desses solventes. Se necessário, a formulação pode também conter outros auxiliares farmacêuticos, como surfatantes, emulsionantes e estabilizadores, bem como um propelente.

Para administração subcutânea ou intravenosa, o composto desta invenção, se desejado com as substâncias costumeiras, como solubilizantes, emulsificantes ou outros auxiliares, são levados a uma solução, suspensão ou emulsão. Os compostos da invenção podem ainda ser liofilizados, sendo os liofilizados obtidos utilizados, por exemplo, para a produção de preparações de injeção ou infusão. Solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, como o etanol, propanol, glicerol, como também soluções de açúcar, como soluções de glicose ou manitol, ou alternativamente, misturas dos vários solventes mencionados. As soluções ou suspensões injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida, utilizando-se diluentes ou solventes não tóxicos e parenteralmente aceitos, como o manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, ou solução de cloreto de sódio isotônico, ou por agentes de dispersão ou umedecimento e suspensão adequados, como óleos estéreis, neutros e fixos, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos e ácidos graxos, incluindo o ácido oléico.

Quando administrados via retal na forma de supositórios, essas formulações podem ser preparadas misturando-se os compostos da invenção com um excipiente não irritante adequado, como manteiga de cacau, éster

glicerídeo sintético ou polietileno glicol, que são sólidos em temperaturas comuns, mas liquefazem-se e/ou dissolvem-se na cavidade retal para liberar a droga.

As composições são valiosas no campo veterinário, que, para os  
5 presentes propósitos, não apenas inclui a prevenção e/ou tratamento de  
doenças em animais, como também – para animais de importância econômica  
como gado, porcos, ovelhas, frangos, peixes, etc. – aumentam o crescimento  
e/ou peso do animal e/ou a quantidade e/ou a qualidade da carne ou de outros  
produtos obtidos do animal. Dessa forma, em outro aspecto, a invenção trata  
10 de uma composição para uso veterinário, contendo, no mínimo, um composto  
da invenção (por exemplo, um composto que foi identificado, descoberto e/ou  
desenvolvido utilizando-se um nemátodo ou método, como descrito aqui) e,  
no mínimo, um veículo adequado (por exemplo, um veículo adequado para  
uso veterinário). A invenção trata também do uso de um composto da  
15 invenção na preparação de tal composição.

A invenção será agora ilustrada por meio dos seguintes exemplos  
sintéticos e biológicos, os quais não limitam o escopo da invenção de  
nenhuma maneira.

## **EXEMPLOS**

### **Exemplo 1**

Salvo quando indicado em contrário, a pureza dos compostos foi  
confirmada por cromatografia líquida / espectrometria de massa (LC/MS),  
como segue:

- Sistema HPLC: Waters 2690 com detector de fotodiodo Waters  
25 996; Coluna: C18; Gradiente: solvente A (H<sub>2</sub>O/ácido fórmico  
26,5 nM) 0%, para solvente B (CH<sub>3</sub>CN/ácido fórmico 17 nM)  
80% em 3 min. Fluxo: 2,75 ml/min.
- Espectômetro de massa: Micromass Platform LC. Ionização:  
eletrospray (polaridade: negativa e positiva)

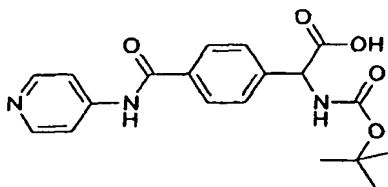
30 Espectros NMR foram determinados em um Varian Mercury 300 MHz

NMR, utilizando-se o solvente indicado como referência interna. Os pontos de fusão foram determinados em um Büchi B-540 e são não-corrigidos. Todos os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente ou preparados da forma conhecida.

- 5 Os intermediários abaixo e os procedimentos gerais foram utilizados para preparar os compostos descritos aqui.

**Intermediários:**

**Intermediário 1: ácido tert-butoxicarbonilamino-[4- (piridin-4-ilcarbamoil) -fenil] -acético.**



- 10 O ácido amino-(4-bromo-fenil)-acético (3 g) foi suspenso em uma mistura de HCl (10 ml) e MeOH (10 ml) concentrados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (RT) por dois dias. O precipitado branco foi filtrado e secado. Ácido metil éster amino-(4-bromo-fenil)-acético foi obtido como um pó branco (49% de rendimento).

- 15 O ácido metil éster amino-(4-bromo-fenil)-acético (1,8 g) foi suspenso em acetona (15 ml). 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 ml) foi adicionado, seguido por BOC<sub>2</sub>O (1,1 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias.

- O precipitado foi filtrado. O ácido metil éster (4-bromo-fenil)-tert-butoxicarbonilamino-acético foi recristalizado do etil acetato (incolor e sólido, 38% de rendimento).
- 20

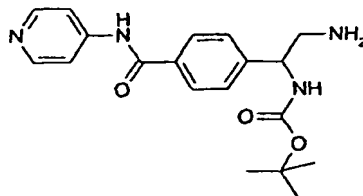
- O ácido metil éster (4-bromo-fenil)-tert-butoxicarbonilamino-acético (3,45 g) foi dissolvido em THF (52 ml) e água (8 ml). Acetato de potássio (1 eq.), 1,3-bis-difenilfosfinopropano (0,02 eq.) e Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,04 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada a 50 atm de monóxido de carbono a 150°C por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e então filtrada e secada sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida.
- 25

O resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM / MeOH: 95/5 com 0,5% HCOOH) para gerar o ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino-metoxycarbonil-metil)-benzóico como um pó amarelo pálido (57% de rendimento).

5 O ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino-metoxycarbonil-metil)-benzóico (1,75 g) foi dissolvido em DMF (10 ml). Diisopropiletilamina (5 eq.), HOBt (1 eq.) e TBTU (1,3 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. O  
10 solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em DCM (10 ml) e extraído com 1N de bicarbonato de sódio (3 x 100 ml). A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (CDM/MeOH: 99/1 a 95/5) para gerar o ácido metil éster tert-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-acético como um pó  
15 amarelo (56% de rendimento).

Hidróxido de lítio (1,2 eq.) foi adicionado a uma solução de ácido metil éster tert-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-acético (712 mg) em água/acetona (10 ml): 9/1. A mistura foi agitada em temperatura  
20 ambiente. Após 18 horas, 1,2 mais equivalente de hidróxido de lítio foi adicionado. Após 24 horas (tempo total da reação), a reação estava completa. A mistura foi neutralizada a pH = 7 com 1N HCl. A camada de água foi extraída com etil acetato (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e o solvente foi  
25 removido sob pressão reduzida, gerando o ácido tert-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-acético como um pó amarelo (56% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 ppm (s, 9H); 5,20 ppm (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,56 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,77 ppm (d, 2H, J = 6,3 Hz); 7,92 ppm (d, 2H, J = 8,83 Hz); 8,47 ppm (d, 2h, J = 6,3 Hz); 10,60 ppm  
30 (s, 1H).

**Intermediário 2: ácido tert-butil éster {2-amino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico.**



A uma solução de cloridrato 2-amino-1-(4-bromo-fenil)etan-1-ona (10 g) em THF seco (200 ml) foram acrescentados DIEA (1 eq.) e benzilcloroformato (1,1 eq.). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi separado entre DCM (400 ml) e água (175 ml). A fase orgânica foi secada sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada. O resíduo foi secado para gerar o ácido benzil éster [2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico como um pó branco (84% de rendimento).

O ácido benzil éster [2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico (6,8 g) foi dissolvido em THF (52 ml) e água (8 ml). Acetato de potássio (1 eq.), 1,3-bis-difenilfosfinopropano (0,02 eq.) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,04 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada sob 50 atm de monóxido de carbono a  $150^\circ\text{C}$  por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e então filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com 0,1N HCl. A camada orgânica foi secada sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzóico como um pó alaranjado (94% de rendimento).

A uma solução do ácido 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzóico (2,6 g) em DCM (0,25 M) foram adicionados cloreto de oxalila (2,5 eq.) e algumas gotas de DMF. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e então evaporada para gerar o cloreto de 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzoila. A 4-aminopiridina (0,78 g, 1 eq.) foi dissolvida em acetonitrila (0,25 M) e DIEA (3 eq.) foi adicionado. A solução foi resfriada a

0°C (em um banho de gelo). O cloreto de 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzoila no mínimo de acetonitrila foi adicionado em gotas (sob nitrogênio). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo  
5 foi dissolvido em DCM e extraído com 1N NaOH. A camada orgânica foi secada sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM / MeOH 97/3 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster {2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico como um pó branco (37% de rendimento).

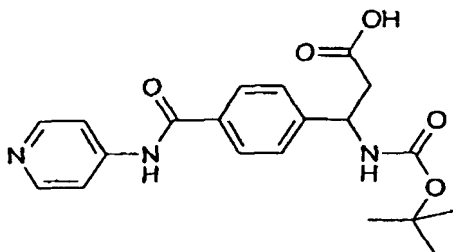
10 O ácido benzil éster {2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (1,3 g) foi dissolvido em EtOH (0,25 M). DIEA (5 eq.) e cloridrato de hidroxilamina (5 eq.) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 12 horas e então resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e, então, água foi adicionada ao resíduo. O  
15 ácido benzil éster {2-hidroxiimino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico foi coletado por filtração e secado (pó amarelado, 59% de rendimento).

A oxima foi dissolvida em ácido acético (0,25 M), e então pó de zinco foi adicionado (10 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3  
20 horas. O zinco foi filtrado e lavado com água. O filtrado foi evaporado e o sólido resultante foi dissolvido em água. O pH foi levado a 14 (com NaOH) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido benzil éster {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico como um pó branco. A amina (1,2 g) foi  
25 dissolvida em acetonitrila (0,25 M) e então DIEA (3 eq.) e (BOC)<sub>2</sub>O (1,1 eq.) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e, então, foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com 1N NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi secada sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o  
30 solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia flash (cicloexano / EtOAc, 20/80 10/90 e 0/100) para gerar o ácido tert-butil éster {2-benziloxicarbonilamino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (60% de rendimento).

A uma solução do ácido tert-butil éster {2-benziloxicarbonilamino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (0,5 g) em EtOH / água (1 / 1) foram adicionados ácido acético (2 eq.) e Pd (10%, 500 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio (2 atm) por 1 hora. O paládio foi filtrado. O filtrado foi neutralizado com 1N NaOH e, então, evaporado. O resíduo foi dissolvido em água. O pH foi levado a 14 (com NaOH) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o composto do título como um pó branco (47% de rendimento).

**Intermediário 3: ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico.**



Ácido metil éster 4-(1-amino-2-carboxi-etil)-benzóico (2,465 g) foi suspenso em 100 ml de uma mistura de acetona / 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9/1). BOC<sub>2</sub>O (1,1 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Outros 2 equivalentes de BOC<sub>2</sub>O foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por 2 horas. A acetona foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi acidificado (pH = 2) com 1M HCl. O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o ácido metil éster 4-(1-tert-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-benzóico como um pó branco (88% de rendimento).

O ácido metil éster 4-(1-tert-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-benzóico (2,845 g) foi suspenso em DMF (60 ml). Adicionou-se  $K_2CO_3$  (26 eq.), cloreto de amônia benzil-trietil (BTEAC; 1 eq.) e brometo tert-butil (48 eq.). A mistura de reação foi agitada a 55°C por 5 horas antes da adição de 10  
5 equivalentes de brometo tert-butil. A mistura de reação foi agitada por outras 2 horas e então concentrada sob pressão reduzida. A solução foi concentrada e água foi adicionada. A solução foi extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 0,05 M  $NaHCO_3$ , secada sobre  $MgSO_4$  e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash  
10 (cicloexano / EtOAc: 100/0 a 80/20) para gerar o ácido metil éster 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico como um pó amarelo (67% de rendimento).

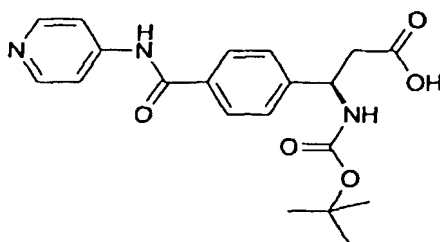
A uma solução de ácido metil éster 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico (2,13 g) em metanol (2,13 g) em metanol  
15 (0,25 M) foi [adicionado] 1M LiOH (5,6 ml). A mistura de reação foi agitada a 35°C por 6 horas. Outros 0,5 eq de LiOH foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente pela noite toda. A mistura de reação foi evaporada. O resíduo foi levado à água. A solução foi acidificada (pH = 2) com 1 M HCl e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas  
20 foram secas sobre  $MgSO_4$  e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (cicloexano / etil acetato 80/20 a 60/40) para gerar o ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico como um pó branco (44% de rendimento).

A uma solução de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico em DMF (0,25 M) foram adicionados  
25 DIEA (5 eq.) e uma solução de TBTU/HOBt (1 eq / 0,2 eq.) 0,4M em DMF. Após 4 minutos de agitação, a 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 hora, antes da adição de 1 extra equivalente de DIEA e TBTU. Após um total de 3 horas de agitação, a reação  
30 foi concluída. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O

resíduo foi levado a etil acetato e lavado com 1 M NaHCO<sub>3</sub>, e então com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (AcOEt / cicloexano ¼ a 4/1) para gerar ácido tert-butil éster 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico como um pó alaranjado pálido (95% de rendimento).

A uma solução de ácido tert-butil éster 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico (2,25 g) em THF (0,25 M) foi adicionado 1M LiOH (3 eq.). A mistura de reação foi agitada a 30°C por 20 [minutos]. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e então acidificada com 1 M HCl (pH = 5). A solução foi extraída com etil acetato (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (AcOEt / MeOH: 1/0 a 0/1) para gerar ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico como um pó branco (58% de rendimento).  
 1H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,33 ppm (s, 9H); 2,57-2,75 ppm (m, 2H); 4,93 ppm (m, 1H); 7,46 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,52 ppm (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,80 ppm (d, 2H, J = 6,5 Hz); 7,89 ppm (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,47 ppm (d, 2H, J = 6,5 Hz); 10,62 ppm (s, 1H).

**Intermediário 4: Ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil]-propiónico.**



A uma solução de ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (5,3 g) em DCM (100 ml), foram adicionados TBTU (1 eq.) e HOBt (1 eq.). A mistura foi resfriada a 0°C e então DIEA (1,2 eq.) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi

agitada a 0°C por 15 minutos. Foi adicionado metanol (20 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi evaporado, DCM (100 ml) foi adicionado, e a solução foi lavada com 1M NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), 20% KHSO<sub>4</sub> (2 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). A camada orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada, gerando o ácido metil éster (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (99% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35 ppm (s, 9H); 2,70 ppm (m, 2H); 3,53 ppm (s, 3H); 4,85 ppm (m, 1H); 7,24 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,49 ppm (m, 3H).

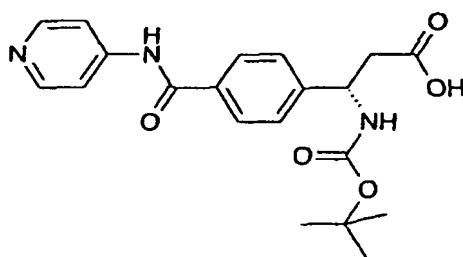
A uma solução de ácido metil éster (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (5,2 g) em uma mistura de THF (65 ml) e água (10 ml) foram adicionados sucessivamente acetato de potássio (1 eq.), acetato de paládio (0,04 eq.) e DPPP (0,02 eq.). A mistura de reação foi agitada a 150°C sob 50 atm de monóxido de carbono por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e então filtrada. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM / MeOH, 100/0 a 95/5). Obteve-se ácido 4-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-2-metoxycarbonil-etil)-benzóico como um pó branco (53% de rendimento).

A uma solução de ácido 4-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-2-metoxycarbonil-etil)-benzóico (2,4 g) em DMF (25 ml) foram adicionados TBTU (1,3 eq.), HOBt (0,2 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e a 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O DMF foi evaporado e água foi adicionada ao resíduo. O produto foi extraído com EtOAc (150 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), secada sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (EtOAc), gerando o ácido metil éster (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico

como um pó branco (67% de rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,34 ppm (s, 9H); 2,75 ppm (m, 2H); 3,55 ppm (s, 3H); 4,97 ppm (m, 1H); 7,46 ppm (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,58 ppm (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz); 7,76 ppm (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz); 7,88 ppm (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 8,46 ppm (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

A uma suspensão de ácido metil éster (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico (1,9 g) em 1,4-dioxano (35 ml) foi adicionado 1N LiOH (1,1 eq. de LiOH). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e a 4°C durante a noite. O pH foi ajustado a 7 com a adição de 1N HCl (4,5 ml). A solução foi liofilizada sem maior trabalho (o produto do título estava em mistura com sais que podiam ser removidos na próxima etapa). O composto do título foi obtido como um pó branco (rendimento não determinado).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,34 ppm (s, 9H); 2,62 ppm (m, 2H); 4,91 ppm (m, 1H); 7,45 ppm (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,58 ppm (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz); 7,76 ppm (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz); 7,88 ppm (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 8,45 ppm (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

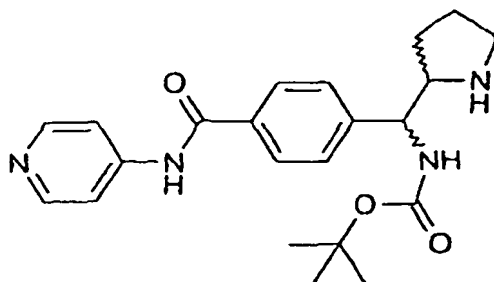
**Intermediário 5: ácido (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiónico.**



O composto do título foi preparado de acordo com o protocolo descrito para o Intermediário 4, iniciando com o ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,34 ppm (s, 9H); 2,62 ppm (m, 2H); 4,91 ppm (m, 1H); 7,45 ppm (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,58 ppm (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz); 7,76 ppm (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz); 7,88 ppm

(d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 8,45 ppm (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

**Intermediário 6: Ácido tert-butil éster {[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-pirrolidin-2-il-metil}-carbâmico.**



A uma solução de Z-L-prolina (10 g, 1,2 eq.) em DCM / DMF (15 / 1  
5 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (1,8 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, o solvente foi então evaporado para gerar o cloreto de acila Z-L-prolina, que foi utilizado sem purificação posterior.

Uma solução de metila 4-iodobenzoato (1 eq.) em THF seco (40 ml) foi  
10 resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Cloreto de magnésio isopropila foi adicionado em gotas, seguido da adição de THF (15 ml). Todo o precipitado foi dissolvido e a mistura de reação foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Uma solução de  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  em THF seco (1 molar, 33,6 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por mais 15 minutos. Uma solução fresca de cloreto de  
15 acila Z-L-prolina em THF (40 ml) foi adicionada em gotas e a mistura de reação foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 5 minutos, e então foi agitada por 55 minutos, permitindo a volta à temperatura ambiente. Uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada. A mistura de reação foi então extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de  
20 amônia e depois com água, secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM / pântano 1/1 a 2/3) para gerar o ácido benzil éster 2-(4-metoxycarbonil-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico como um óleo (57% de rendimento).

A uma solução do éster em MeOH (0,25 M) foi adicionado 1M LiOH

(1,1 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. O solvente foi evaporado e a mistura de reação foi acidificada com 1M HCl e então extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-(4-carboxi-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico como um pó branco (80% de rendimento).

A uma solução do ácido em DMF (0,25) foram adicionados sucessivamente TBTU (1,3 eq.), HOBt (0,3 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada por 5 minutos e, então, 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo foi vertido em água e extraído com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  e então com água, secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-benzoil]-pirrolidina-1-carboxílico como um óleo amarelo (88% de rendimento).

A uma solução da quetona em EtOH (0,25) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (2 eq.), seguido da adição de DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM / MeOH 99/1 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster 2-{hidroxiimino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como uma espuma amarela pálida (82% de rendimento).

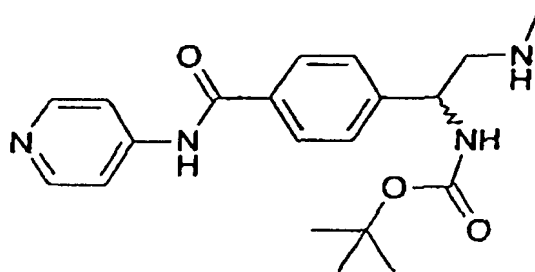
A uma solução da oxima (1 eq.) em ácido acético (0,25 M) foi adicionado pó de zinco (8,5 eq.) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada. O zinco foi lavado com AcOH e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi acidificado com 1M HCl e lavado com etil acetato. A camada aquosa foi baseificada com 2M NaOH e extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com água, secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-{amino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como uma espuma branca (29% de rendimento), que foi utilizada sem purificação posterior.

5 A uma solução da amina em DCM foi adicionado di-*tert*-butil dicarbonato em DCM, em gotas, em temperatura ambiente, com agitação vigorosa. Após o material inicial ter desaparecido (15 minutos), água foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos. A camada orgânica foi separada, depois lavada com água, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  e  
10 finalmente evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM / MeOH 99/1 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster 2-{*tert*-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como um pó branco (64% de rendimento).

A uma solução de ácido benzil éster 2-{*tert*-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico em MeOH foi  
15 adicionado Pd/C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob 1 atm de hidrogênio por 5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite e completamente lavada com MeOH. O solvente foi evaporado para gerar o composto do título como um pó branco (80% de  
20 rendimento).

**Intermediário 7: Ácido *tert*-butil éster {2-metilamino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico.**



A uma solução de ácido metil éster 4-acetil-benzóico (345,7 g, 1,94 mmol, 1 eq.) em clorofórmio (1700 ml) foi adicionado bromina em gotas (100  
25 ml, 310 g, 1,94 mmol, 1 eq.) em clorofórmio (3100 ml) com agitação em

temperatura ambiente. Durante a adição da bromina, a reação demonstrou uma exoterma de 10°C. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água gelada (1000 ml) e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (700 ml) e extraída com DCM (3 x 1200 ml). A camada orgânica foi lavada com água (4500 ml), secada  
5 sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-(2-bromo-acetil)-benzóico (527,2 g). O resíduo cru foi recristalizado do metanol (2500 ml) para gerar 334 g (67% de rendimento).

A uma solução agitada de bromocetona (590,5 g) em MeOH (5900 ml) a 0°C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (91,2 g) em porções. A reação foi  
10 deixada para atingir a temperatura ambiente e agitada por 1 hora, após o que a análise TLC indicou a formação do bromo álcool. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 g) foi adicionado ao mesmo frasco e a mistura de reação foi agitada ao longo do fim de semana. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água (3000 ml) foi adicionada e a mistura extraída com Et<sub>2</sub>O  
15 (3 x 5000 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (2 x 5000 ml), secados sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-oxiranil-benzóico como um sólido alaranjado, 405,8 g (99% de rendimento).

O ácido metil éster 4-oxiranil-benzóico (405 g) foi dissolvido em  
20 metilamina 33 wt% em EtOH e agitado durante a noite. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água foi adicionada e a mistura extraída com EtOAc (4 x 500 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 x 500 ml), secados sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados *in vacuo* para gerar 495 g de ácido metil éster 4-(1-hidroxi-2-metilamino-etil)-  
25 benzóico.

O álcool amina (412,3 g) foi dissolvido em THF (6000 ml) e NaHCO<sub>3</sub> (336 g, 2 eq.) foi adicionado com agitação. A solução foi resfriada a 0-5°C e cloroformato de benzila (416 ml, 1,5 equiv.) em THF (6000 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada a 0-5°C  
30 por 1 hora e deixada para atingir a temperatura ambiente durante a

noite. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água (9000 ml) foi adicionada e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 5000 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentradas *in vacuo* para gerar um produto cru, 760,7 g. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-hidroxi-etil]-benzóico (137 g, 20% de rendimento a partir da bromocetona).

A uma solução do álcool anterior (137 g, 0,4 mol) em DCM (1400 ml) foi adicionada trietilamina (123 ml, 0,88 mol, 2,2 eq.) e a reação foi resfriada a  $<5^\circ\text{C}$ . Cloreto de mesilato (48 ml, 0,6 mol, 1,5 eq.) foi adicionado em gotas e, após a adição completa, a mistura de reação foi deixada para aquecer-se à temperatura ambiente. Após 1 hora, a análise LC indicou que a reação estava completa. A camada DCM foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (1400 ml), 1M HCl (1400 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1400 ml). A camada DCM foi secada sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-metanosulfoniloxi-etil]-benzóico (166,7 g, 99% de rendimento).

A um frasco de 2000 ml foram adicionados o produto mesilatado anterior (166,7 g, 0,4 mol) e DMF (1700 ml).  $\text{NaN}_3$  (25,7 g, 0,4 mol, 1 eq.) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$  e agitada por 14 horas. A análise LC indicou que a reação estava completa. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e  $\text{Ph}_3\text{P}$  (105 g, 0,4 mol, 1 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}$  (105 ml) foram adicionados. A reação foi agitada por 2 horas e a análise LC indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada *in vitro* para gerar o ácido metil éster 4-[1-amino-2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-etil]-benzóico como um sólido pegajoso (351,8 g) que foi utilizado sem purificação posterior.

A amina (351,8 g, carga ativa 135 g, 0,39 mol) foi dissolvida em uma mistura de 1:1 de solução de acetona/1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5000 ml). Anidrido de boc (197 ml, 0,86 mol, 2,2 eq.) foi adicionado e a mistura

de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A análise LC indicou que a reação estava completa. A acetona foi removida *in vacuo* e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 2000 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3000 ml), secados sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados *in vacuo*. O ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-tert-butoxicarbonilamino-etil]-benzóico foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (21% de rendimento a partir do álcool amina protegido por CBz).

10 A uma solução do éster anterior (35,9 g) em MeOH (1500 ml) foi adicionada uma solução de 1M NaOH (700 ml) lentamente. A mistura de reação foi agitada por 4 horas, após o que a reação estava completa. O metanol foi removido *in vacuo*, a camada aquosa foi acidificada a um pH de 5-6 utilizando-se 0,5M HCl (1400 ml) e o produto foi extraído  
15 com EtOAc (3 x 1500 ml). A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido benzóico correspondente (100% de rendimento).

A uma solução do ácido (34,76 g, 0,081 mol) em DMF (1000 ml) foram adicionados DIEA (42 ml, 0,243 mol, 3 equiv.), HBTU (40 g, 0,1053 mol, 1,3 equiv.), HOBt (3,2 g, 0,0243 mol, 0,3 equiv.) e 4-aminopiridina (9,15 g, 0,0972 mol, 1,2 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A análise TLC indicou que a reação estava completa. DMF foi evaporado e o resíduo levado a EtOAc (2500 ml) e 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2500 ml). As camadas foram  
25 separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2500 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (5000 ml), secada sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O ácido tert-butil éster {2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico foi purificado por cromatografia flash em sílica gel  
30 (85% de rendimento).

O composto anterior (34,7 g) foi dissolvido em MeOH (250 ml) e transferido a um recipiente hidrogenador Parr de 300 ml. O recipiente foi purgado com N<sub>2</sub> e adicionou-se Pd/C a 10% (catalisador úmido) (20 g). A reação foi purgada com hidrogênio e agitada por 5 horas a uma  
5 pressão de 5 bar de hidrogênio. A análise TLC indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (100 g) e o bolo do filtro foi lavado com MeOH (750 ml). A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo cru foi purificado por cromatografia flash em sílica gel para gerar o composto do título (67%  
10 de rendimento).

### **Procedimentos gerais:**

#### Protocolo A:

A uma solução do ácido carboxílico correspondente (5,25 µmol) em DMF (0,437 M) com DIEA (3 eq.) foi adicionado 1 eq. de uma  
15 solução de TBTU / HOBt (1/0,2) em DMF (0,4 M). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 a 10 minutos, e a solução da amina correspondente (1 eq.) em DMF (0,1 M) em neutralidade (com DIEA). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, e então 0,7 eq. de uma solução de TBTU / HOBt (1/0,2) em  
20 DMF (0,4 M) foi adicionada. Após 4 horas, a mistura de reação estava evaporada.

Desproteção do grupo tert-butoxicarbonilamino: uma mistura de DCM e ácido trifluoroacético (1/1; 100 µl) foi adicionada ao resíduo. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então  
25 evaporada sob pressão reduzida. Os compostos foram utilizados sem purificação posterior.

#### Protocolo B

A uma solução da amina correspondente (5,25 µmol) em DMF (0,1 M) na neutralidade (com DIEA, se necessário) foi adicionada uma  
30 solução do cloreto de sulfonil correspondente (1 eq) em THF seco (0,25

M). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 a 8 horas e a seguir evaporada.

Desproteção do grupo tert-butoxicarbonilamino: uma mistura de DCM e ácido trifluoroacético (1/1; 100 µl) foi adicionada ao resíduo. A  
5 solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então evaporada sob pressão reduzida. Os compostos foram utilizados sem purificação posterior.

#### Protocolo C:

A uma solução do ácido carboxílico correspondente (1 eq.) em  
10 DMF (0,25 M) com DIEA (3 eq.) foram adicionados TBTU (1,3 eq.) e HOBt (0,3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 a 10 minutos, e a amina correspondente (1 eq.) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas a 3 dias. O solvente foi evaporado. O resíduo foi  
15 particionado entre EtOAc e 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ou 1N NaOH). O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada.

Protocolo alternativo: A uma solução do ácido carboxílico correspondente (1 eq.) em uma mistura DMF/DCM (0,25 M) foram  
20 adicionados sucessivamente DCC (1 eq.), HOBt (1 eq.) e DIEA (3 eq.). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos antes da adição da amina correspondente (1 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas a 3 dias. O solvente foi evaporado. O resíduo foi particionado entre DCM e água. O produto foi  
25 extraído com DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ou 1N NaOH), salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada.

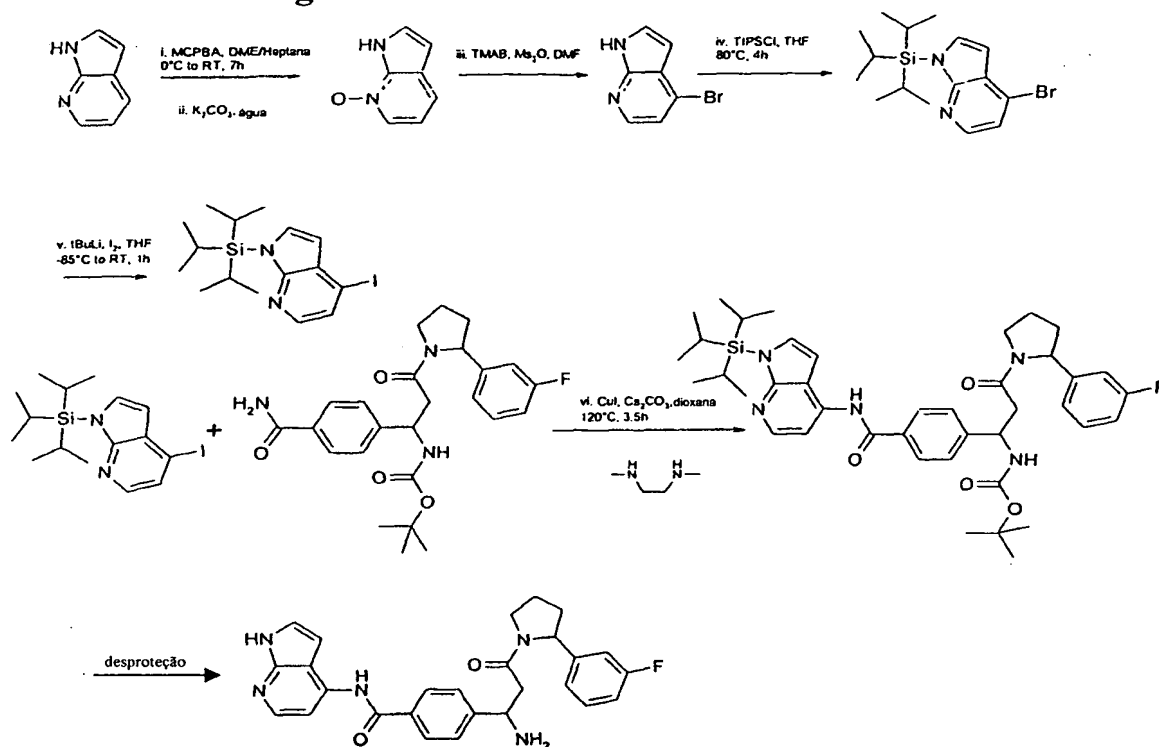
Desproteção do grupo tert-butoxicarbonilamino: O produto cru foi dissolvido em 1,4-dioxano recém destilado. Gás HCl foi borbulhado na  
30 solução de 10 a 30 minutos. O solvente foi evaporado, e então o resíduo

foi purificado por HPLC preparativo.

### Protocolo D

Os Compostos 157 a 168 podem ser feitos seguindo-se o esquema geral a seguir (síntese do Composto 166 como exemplo):

#### 5 **Atividade biológica**



Os compostos foram testados quanto à inibição de mistura ROCK $\alpha$ /ROCKII humana.

Os ensaios de inibição foram realizados com um ensaio de polarização de fluorescência (FP) utilizando-se um Kit ROCK IMPAP comercialmente disponível da Molecular Devices (número de identificação do produto: R8093), essencialmente de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. O substrato ribossomal S6 derivado de proteína utilizado foi (FI)-AKRRRLSSLRA, também obtido da Molecular Devices (número de identificação do produto: R7184). A mistura de enzimas ROCK $\alpha$ /ROCKII foi obtida da Upstate Biotechnology (número de identificação do produto: 14-451).

Em resumo, todos os compostos foram avaliados nas cavidades de uma placa com 384 cavidades quanto à inibição enzimática em concentrações que variam de 100  $\mu\text{M}$  a 0,3 nM, utilizando-se uma diluição em 3 (ou 2) etapas. O composto Y (Y-27632, comercialmente disponível pela Tocris) foi utilizado  
5 como referência (0,4  $\mu\text{M}$ ).

Para realizar o ensaio, 1  $\mu\text{l}$  de uma solução do composto a ser testado em DMSO (em cada concentração) foi adicionado a 2  $\mu\text{l}$  de uma solução da enzima em 10 mM Tris-HCl, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1% BSA, 0,05%  $\text{NaN}_3$ , pH 7,2. A concentração final da enzima foi 2,6 nM.

10 Após a incubação por 30 minutos em temperatura ambiente, foram adicionados 2  $\mu\text{l}$  de uma mistura de ATP e do substrato de proteína em 10 mM Tris-HCl, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1% BSA, 0,05%  $\text{NaN}_3$ , pH 7,2. A concentração final do ATP foi 10  $\mu\text{l}$ , e a concentração do substrato de proteína foi 0,2  $\mu\text{M}$ .

15 Após a incubação por 60 minutos em temperatura ambiente, foram adicionados 12  $\mu\text{l}$  da Solução Fixadora IMAF (mistura do Tampão Fixador IMAF A (1x) e do Reagente Fixador IMAF (do kit ROCK IMAF)).

A mistura assim obtida (volume total: 17  $\mu\text{l}$ ) foi incubada por 60 minutos em temperatura ambiente, sobre a qual a polarização de fluorescência foi  
20 medida com o uso de um leitor de placa automatizado (Perkin Elmer, Modelo Envision 2100-0010 HTS) com filtros FP: filtro de excitação FITC FP 480 e filtros de emissão FITC FP P-pol 535 e FITC FP S-pol 535 (Perkin-Elmer). Os resultados foram aplicados a uma curva utilizando-se o algoritmo XL-Fit e valores  $\text{IC}_{50}$  foram calculados para cada curva aplicada, novamente  
25 utilizando-se o algoritmo XL-Fit.

O valor  $\text{IC}_{50}$  para o composto de referência (composto Y-27632) foi 0,4  $\mu\text{M}$ .

### **Compostos da invenção**

30 As tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 mostradas abaixo contêm exemplos de compostos da invenção de forma tabulada. Nessas tabelas, o nome do

composto, um número de composto atribuído arbitrariamente e informações estruturais estão descritos. Além disso, o protocolo pelo qual os compostos são feitos é fornecido e o valor IC<sub>50</sub> obtido (de acordo com o protocolo acima descrito) é representado da seguinte forma: “+++” significa IC<sub>50</sub> abaixo de 0,5 μM; “++” significa IC<sub>50</sub> entre 0,5 e 5 μM; “+” significa IC<sub>50</sub> entre 5 e 50 μM, e “nd” significa “ainda não determinado”.

Atribuição da configuração:

O sistema Cahn-Ingold-Prelog foi utilizado para se atribuir a configuração absoluta do centro quiral, na qual os quatro grupos de um carbono assimétrico são classificados em um conjunto de regras de seqüência. Referência é feita a Cahn; Ingold; Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 385-415.

Na configuração R,R, por exemplo, a primeira letra refere-se à configuração do carbono que porta o grupo amina.

Nome da molécula

O software MDL ISIS<sup>TM</sup> / Draw 2.5 foi utilizado para se atribuir o nome das moléculas.

Técnicas extra analíticas (ou preparativas):

Salvo se indicado em contrário, a purificação por HPLC preparativo foi realizada em um Shimadzu SCL-10A (detecção UV a 215 e 254 nm, detector SPD-10A), utilizando-se a coluna C-18 (Nucleosil, 100A, 100 μm, 20 x 200 mm) e gradientes diferentes (água, acetonitrila, ácido fórmico).

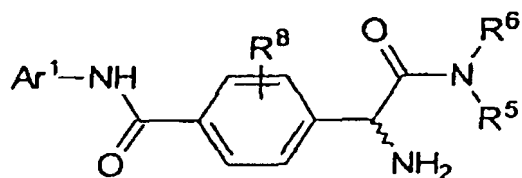
HPLC quiral (analítico e preparativo) foi realizado em um Shimadzu SCL-10A (detecção UV a 215 e 254 nm, detector SPD-10A), utilizando-se diferentes colunas, como Chiralcel OD-H (tris-3,5-dimetilfenilcarbamato, 46 x 250 ou 100 x 250 mm, 5 μm), Chiralcel OJ (tris-metilbenzoato, 46 x 250 ou 100 x 250 mm, 5 μm), Chiralpak AD (tris-3,5-dimetilfenilcarbamato, 46 x 250 mm, 10 μm) e Chiralpak AS (tris(S)-1-feniletilcarbamato, 46 x 250 mm, 10 μm) da Chiral Technologies Europe (Illkirch, França):

•Eluente: mistura de solvente como etanol, 1-propanol, 2-

propanol, metanol, butanol, pentano, hexano, heptano, cicloexano, diisopropiletilamina, trietilamina.

•Fluxo: entre 1 e 50 ml/min.

A tabela 1 mostra os resultados para os compostos da Fórmula IV20, em que  $R^8$  é H. A tabela 2 mostra os resultados para compostos da Fórmula V20, em que  $R^8$  é H. A tabela 3 mostra os resultados para compostos da Fórmula III20, em que  $R^8$  é H. A tabela 4 mostra os resultados para compostos de 132 a 156. A tabela 5 mostra os resultados para compostos da Fórmula IV2. A tabela 6 mostra os resultados para compostos da Fórmula V2. A tabela 7 mostra os resultados para compostos da Fórmula III21. Conforme aqui utilizado, a expressão “ND” significa “ainda não determinado”, e “Pr” significa “Protocolo”.



IV20

| TABELA 1                                                           |            |                   |                  |                 |    |                                |
|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|------------------|-----------------|----|--------------------------------|
| Nome                                                               | Composto   | Ar <sup>1</sup> - | -R <sup>5</sup>  | -R <sup>6</sup> | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
| 4-(amino-benzilcarbamoil)-metil-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 1 |                   | -H               |                 | A  | +++                            |
| 4-[amino-(1-fenil-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida   | Composto 2 |                   | -H               |                 | A  | +++                            |
| 4-[amino-(benzil-metil-carbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto 3 |                   | -CH <sub>3</sub> |                 | A  | +++                            |
| 4-[amino-(1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 4 |                   | -H               |                 | A  | +++                            |

**TABELA 1** (continuação)

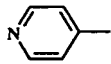
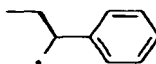
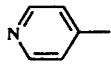
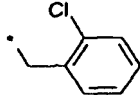
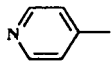
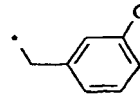
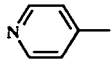
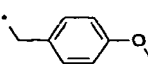
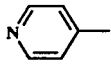
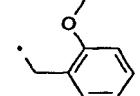
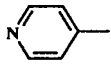
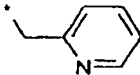
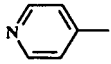
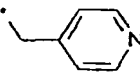
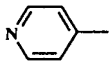
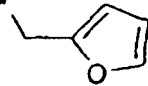
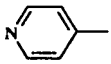
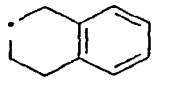
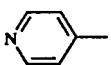
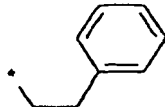
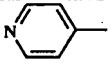
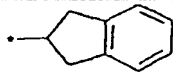
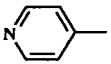
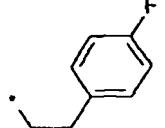
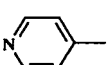
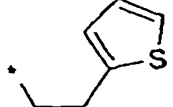
| Nome                                                                               | Composto    | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup> | -R <sup>6</sup>                                                                       | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| 4-[amino-(1-(S)-fenil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 5  |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                 | Composto 6  |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                 | Composto 7  |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-[amino-(4-metoxi-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                | Composto 8  |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-[amino-(2-metoxi-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                | Composto 9  |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-[amino-((piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 10 |   | -H              |   | A  | +++                            |
| 4-[amino-((piridin-4-ilmetil)-carbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 11 |  | -H              |  | A  | ++                             |
| 4-[amino-((furan-2-ilmetil)-carbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 12 |  | -H              |  | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 13 |  |                 |  | A  | +++                            |
| 4-(amino-fenetilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                          | Composto 14 |  | -H              |  | A  | +++                            |
| 4-[amino-(indan-2-ilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                     | Composto 15 |  | -H              |  | A  | +++                            |
| 4-{amino-[2-(4-fluoro-fenil)etilcarbamoil]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida         | Composto 16 |  | -H              |  | A  | +++                            |
| 4-[amino-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 17 |  | -H              |  | A  | +++                            |

**TABELA 1** (continuação)

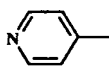
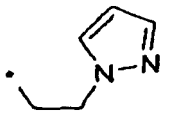
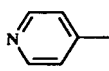
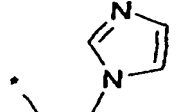
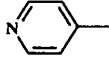
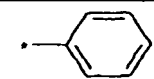
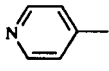
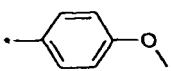
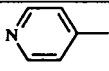
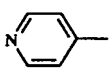
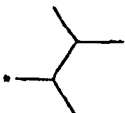
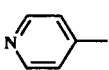
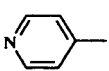
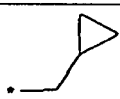
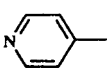
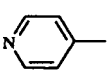
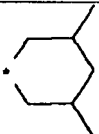
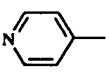
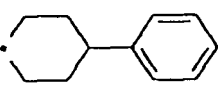
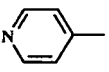
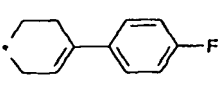
| Nome                                                                                              | Composto    | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup> | -R <sup>6</sup>                                                                       | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| 4-[amino-(2-pirazol-1-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                           | Composto 18 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-imidazol-1-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                          | Composto 19 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-(amino-fenilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                                           | Composto 20 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                                | Composto 21 |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-(amino-etilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                                            | Composto 22 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(1,2-dimetil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                            | Composto 23 |   | -H              |   | A  | ++                             |
| 4-[amino-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                            | Composto 24 |  | -H              |  | A  | ++                             |
| 4-[amino-(ciclopropilmetil-carbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                             | Composto 25 |  | -H              |  | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(1-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 26 |  |                 |  | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                    | Composto 27 |  |                 |  | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 28 |  |                 |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-2-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 29 |  |                 |  | A  | ++                             |

**TABELA 1** (continuação)

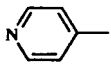
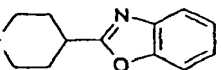
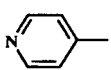
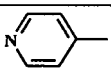
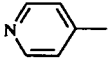
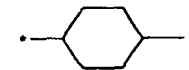
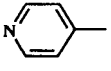
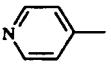
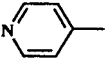
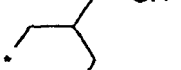
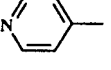
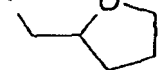
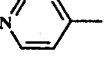
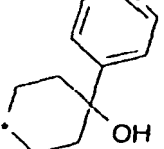
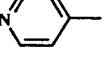
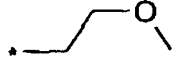
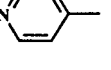
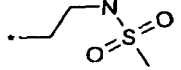
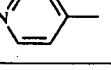
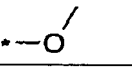
| Nome                                                                                  | Composto    | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup> | -R <sup>6</sup>                                                                       | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| 4-[1-amino-2-(4-benzooxazol-2-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 30 |    |                 |    | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 31 |    |                 |    | A  | ++                             |
| 4-(amino-cicloexilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                           | Composto 32 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(4-metil-cicloexilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                 | Composto 33 |    | -H              |    | A  | ++                             |
| 4-(1-amino-2-mofolin-4-il-2-oxo-etil)-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 34 |    |                 |    | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(2,6-dimetil-mofolin-4-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida          | Composto 35 |   |                 |   | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida    | Composto 36 |  |                 |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-[(tetraidrofurano-2-il-metil)-carbamoil]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida   | Composto 37 |  |                 |  | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida   | Composto 38 |  |                 |  | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-metoxi-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                     | Composto 39 |  | -H              |  | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-metanosulfonilaminoetilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida         | Composto 40 |  | -H              |  | A  | ++                             |
| 4-(aminometoxicarbamoil)-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                              | Composto 41 |  | -H              |  | A  | ++                             |

TABELA 1 (continuação)

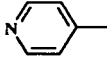
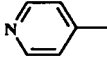
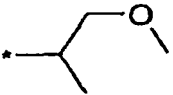
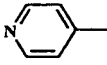
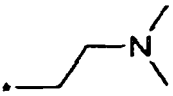
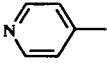
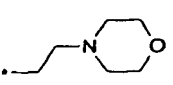
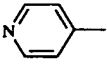
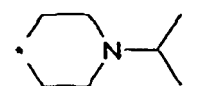
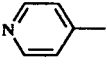
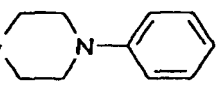
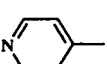
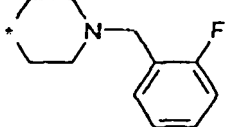
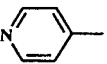
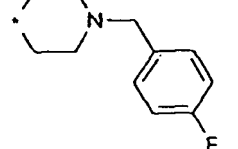
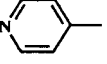
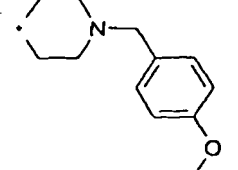
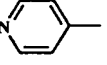
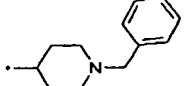
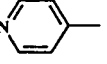
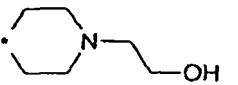
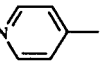
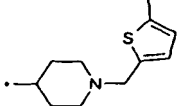
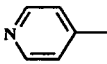
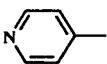
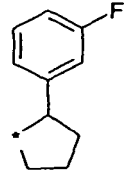
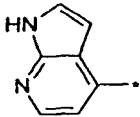
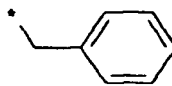
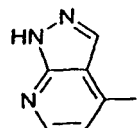
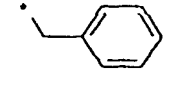
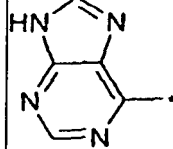
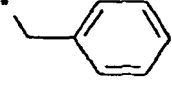
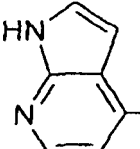
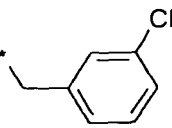
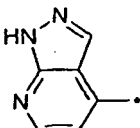
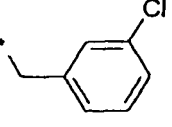
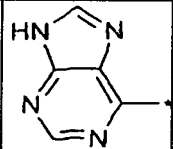
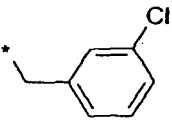
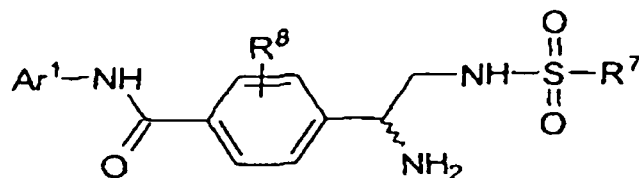
| Nome                                                                                              | Composto    | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>  | -R <sup>6</sup>                                                                       | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| 4-{amino-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 42 |    | -CH <sub>3</sub> |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-metoxi-1-metiletilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                          | Composto 43 |    | -H               |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                            | Composto 44 |    | -H               |    | A  | ++                             |
| 4-[amino-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                          | Composto 45 |    | -H               |    | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                    | Composto 46 |    |                  |    | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 47 |   |                  |   | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-2-[4-(2-fluorobenzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 48 |  |                  |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-2-[4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 49 |  |                  |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-2-[4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 50 |  |                  |  | A  | ++                             |
| 4-{amino-[1-benzilpiperidin-4-ilcarbamoil]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida                        | Composto 51 |  | -H               |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 52 |  |                  |  | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-[1-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-piperidin-4-ilcarbamoil]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 53 |  | -H               |  | A  | ++                             |

**TABELA 1** (continuação)

| Nome                                                                                  | Composto     | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup> | -R <sup>6</sup>                                                                       | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| 4-[amino-(N'-butil-hidrazinocarbonil)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida                 | Composto 54  |    | -H              |    | A  | +++                            |
| 4-{1-amino-2-[2-(3-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto 83  |    |                 |    | A  | +++                            |
| 4-(aminobenzilcarbamoil-metil)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida            | Composto 157 |    | -H              |    | D  | nd                             |
| 4-(aminobenzilcarbamoil-metil)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida           | Composto 158 |   | -H              |   | D  | nd                             |
| 4-(aminobenzilcarbamoil-metil)-N-(9H-purin-6-il)-benzamida                            | Composto 159 |  | -H              |  | D  | nd                             |
| 4-[amino-(3-clorobenzilcarbamoil)-metil]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida  | Composto 160 |  | -H              |  | D  | nd                             |
| 4-[amino-(3-clorobenzilcarbamoil)-metil]-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida | Composto 161 |  | -H              |  | D  | nd                             |
| 4-[amino-(3-clorobenzilcarbamoil)-metil]-N-(9H-purin-6-il)-benzamida                  | Composto 162 |  | -H              |  | D  | nd                             |



V20

| TABELA 2                                                                   |             |                   |                  |    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|------------------|----|--------------------------------|
| Nome                                                                       | Composto    | Ar <sup>1</sup> - | -R <sup>7</sup>  | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
| 4-(1-amino-2-metanosulfonilaminoetil)-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 55 |                   | -CH <sub>3</sub> | B  | +++                            |
| 4-(1-amino-2-etanosulfonilamino)-etil)-N-piridin-4-il-benzamida            | Composto 56 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 57 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(butano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida       | Composto 58 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(octano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida       | Composto 59 |                   |                  | B  | ++                             |
| 4-(1-amino-2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida       | Composto 60 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-(1-amino-2-benzenosulfonilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 61 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-metil-benzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 62 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3-metil-benzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 63 |                   |                  | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(2-metil-benzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 64 |                   |                  | B  | +++                            |

TABELA 2 (continuação)

| Nome                                                                           | Composto    | Ar <sup>1</sup> - | -R <sup>7</sup> | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------|----|--------------------------------|
| 4-[1-amino-2-(4-fluorobenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 65 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(2-fluorobenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 66 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-clorobenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 67 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3-clorobenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 68 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(2-clorobenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 69 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-metoxibenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 70 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3,4-dimetoxibenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 71 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(2,5-dimetoxibenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 72 |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3-fenoxibenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 73 |                   |                 | B  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(4-fenoxibenzenosulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 74 |                   |                 | B  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(bifenil-3-sulfonilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 75 |                   |                 | B  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(bifenil-4-sulfonilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 76 |                   |                 | B  | ++                             |

TABELA 2 (continuação)

| Nome                                                                                            | Composto     | Ar <sup>1</sup> - | -R <sup>7</sup> | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-----------------|----|--------------------------------|
| 4-[1-amino-2-(naftaleno-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                         | Composto 77  |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida                           | Composto 78  |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(3,5-dimetil-isoxasola-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida             | Composto 79  |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazola-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida   | Composto 80  |                   |                 | B  | ++                             |
| 4-[1-amino-2-(benzo[1,2,5]-oxadiazola-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 81  |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(benzo[1,2,5]-tiadiazola-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 82  |                   |                 | B  | +++                            |
| 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenosulfonilamino)-etil]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida  | Composto 163 |                   |                 | D  | nd                             |
| 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenosulfonilamino)-etil]-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida | Composto 164 |                   |                 | D  | nd                             |
| 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenosulfonilamino)-etil]-N-(9H-purin-6-il)-benzamida                  | Composto 165 |                   |                 | D  | nd                             |

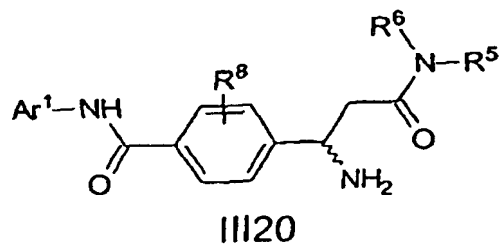


TABELA 3

| Nome                                                                                         | Composto    | Ar <sup>1</sup> - | -R <sup>5</sup> | -R <sup>6</sup> | Pr | IC50<br>μM<br>ROCK |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------|-----------------|----|--------------------|
| 4-[1-amino-3-oxo-3-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                | Composto 84 |                   |                 |                 | C  | +++                |
| 4-{1-amino-3-[2-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 85 |                   |                 |                 | C  | +++                |
| 4-{1-amino-3-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 86 |                   |                 |                 | C  | +++                |
| 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 87 |                   |                 |                 | C  | +++                |
| 4-{1-amino-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 88 |                   |                 |                 | C  | +++                |
| 4-{1-amino-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 89 |                   |                 |                 | C  | +++                |

**TABELA 3** (continuação)

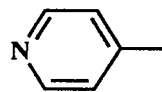
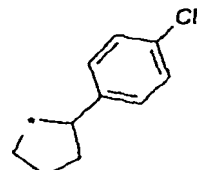
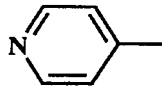
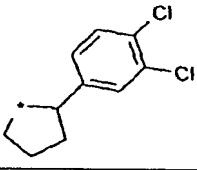
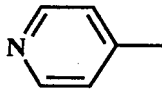
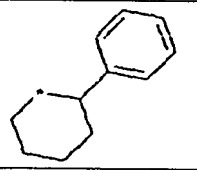
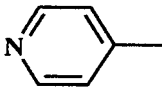
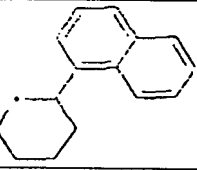
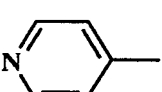
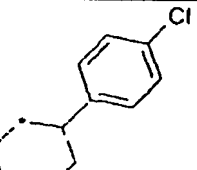
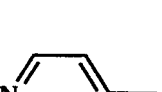
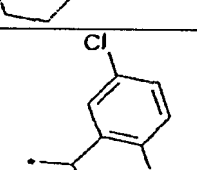
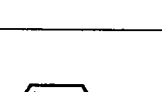
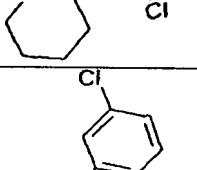
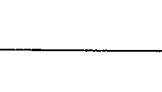
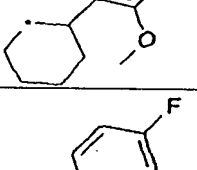
| TABELA 3 (continuação)                                                                          |             |                                                                                      |                                                                                       |                 |     |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|--------------------|
| Nome                                                                                            | Composto    | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>                                                                       | -R <sup>6</sup> | Pr  | IC50<br>μM<br>ROCK |
| 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida         | Composto 90 |    |    | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 91 |    |    | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-oxo-3-(2-fenil-piperidin-1-il)-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                    | Composto 92 |    |    | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-(2-naftalen-1-il-piperidin-1-il)-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida            | Composto 93 |  |   | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida          | Composto 94 |  |  | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida      | Composto 95 |  |  | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 96 |  |  | C               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida         | Composto 97 |  |  | C               | +++ |                    |

**TABELA 3** (continuação)

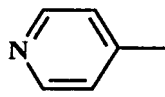
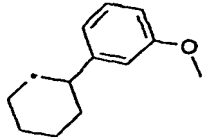
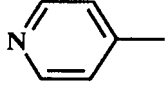
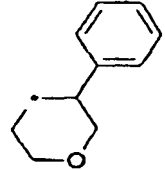
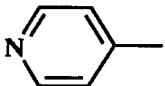
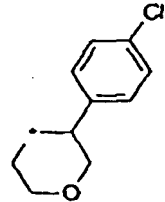
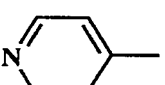
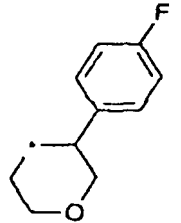
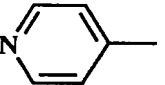
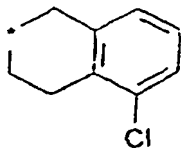
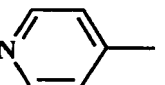
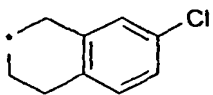
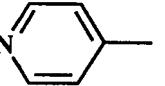
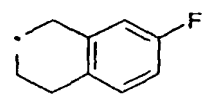
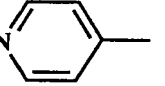
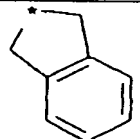
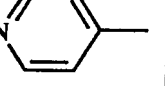
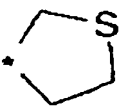
| Nome                                                                                          | Composto     | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>                                                                       | -R <sup>6</sup> | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|--------------------------------|
| 4-{1-amino-3-[2-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida       | Composto 98  |    |    |                 | C  | +++                            |
| 4-{1-Amino-3-oxo-3-(3-fenil-morpholin-4-il)-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                  | Composto 99  |    |    |                 | C  | +++                            |
| 4-{1-amino-3-[3-(4-cloro-fenil)-morpholin-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida        | Composto 100 |    |    |                 | C  | +++                            |
| 4-{1-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-morpholin-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida       | Composto 101 |  |  |                 | C  | +++                            |
| 4-[1-amino-3-(5-cloro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto 102 |  |  |                 | C  | +++                            |
| 4-[1-amino-3-(7-cloro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto 103 |  |  |                 | C  | +++                            |
| 4-[1-amino-3-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 104 |  |  |                 | C  | +++                            |
| 4-[1-amino-3-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                | Composto 105 |  |  |                 | C  | +++                            |
| 4-(1-amino-3-oxo-3-tiazolidin-3-il-propil)-N-piridin-4-il-benzamida                           | Composto 106 |  |  |                 | A  | +++                            |

**TABELA 3** (continuação)

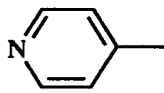
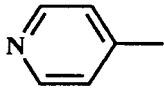
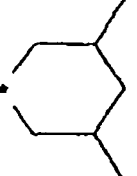
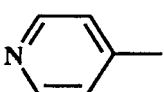
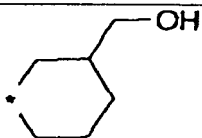
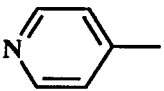
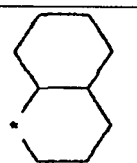
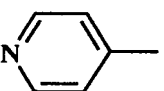
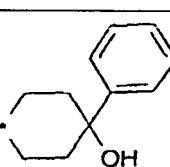
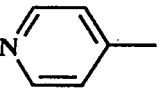
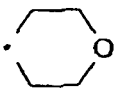
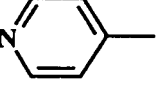
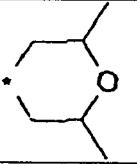
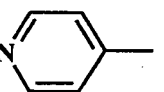
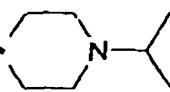
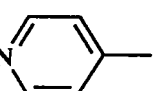
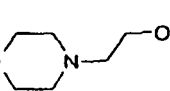
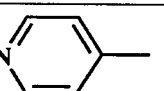
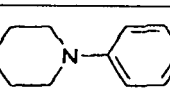
| Nome                                                                                    | Composto     | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>                                                                       | -R <sup>6</sup> | Pr | IC50<br>μM<br>ROCK |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|--------------------|
| 4-(1-amino-3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-N-piridin-4-il-benzamida                      | Composto 107 |    |    |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida        | Composto 108 |    |    |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto 109 |    |    |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(octahydro-quinolin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida           | Composto 110 |   |   |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto 111 |  |  |                 | A  | +++                |
| 4-(1-amino-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-N-piridin-4-il-benzamida                       | Composto 112 |  |  |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(2,6-dimetil-morpholin-4-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida        | Composto 113 |  |  |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida        | Composto 114 |  |  |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 115 |  |  |                 | A  | +++                |
| 4-[1-amino-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-N-piridin-4-il-benzamida            | Composto 116 |  |  |                 | A  | +++                |

**TABELA 3** (continuação)

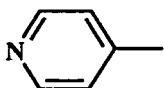
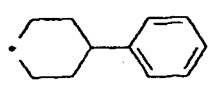
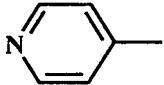
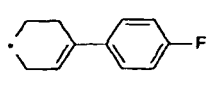
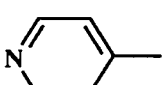
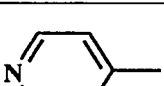
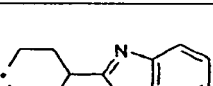
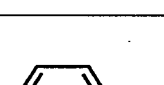
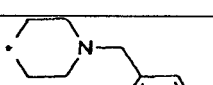
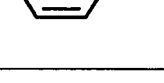
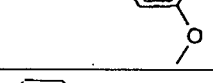
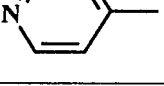
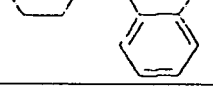
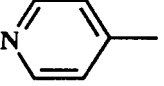
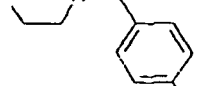
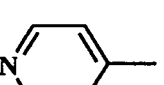
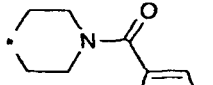
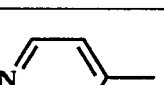
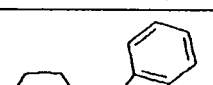
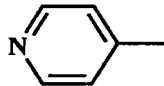
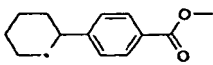
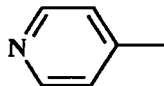
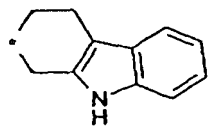
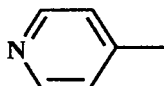
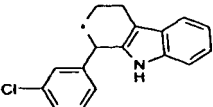
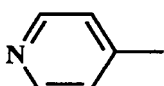
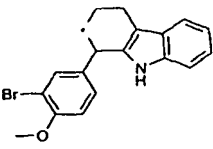
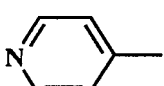
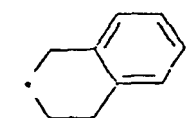
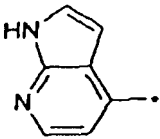
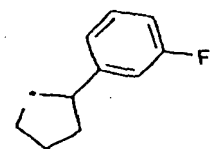
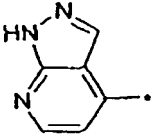
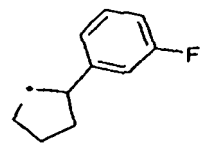
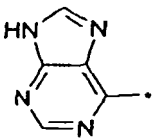
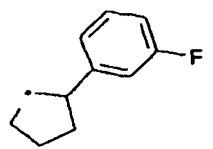
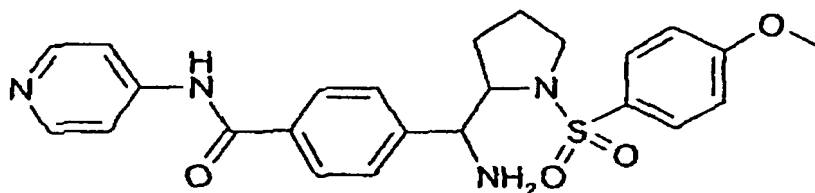
| TABELA 3 (continuação)                                                                                                 |              |                                                                                      |                                                                                       |                 |     |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|--------------------|
| Nome                                                                                                                   | Composto     | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>                                                                       | -R <sup>6</sup> | Pr  | IC50<br>μM<br>ROCK |
| 4-[1-amino-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                                           | Composto 117 |    |    | A               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3[4-(4-fluorofenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                      | Composto 118 |    |    | A               | +++ |                    |
| 4-[1-amino-3-(4-benzil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                                          | Composto 119 |    |    | A               | +++ |                    |
| 4-[1-amino-3-(4-benzooxazol-2-il-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                                | Composto 120 |    |    | A               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                                | Composto 121 |   |   | A               | ++  |                    |
| 4-{1-amino-3-[4-(2-fluorobenzil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                                | Composto 122 |  |  | A               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                                | Composto 123 |  |  | A               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                              | Composto 124 |  |  | A               | +++ |                    |
| 4-{1-amino-3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida                                 | Composto 125 |  |  | A               | +++ |                    |
| 2-{3-amino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoi)-fenil]-propionil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinoline-6-ácido carboxílico metil ester | Composto 126 |  |  | A               | ++  |                    |

**TABELA 3** (continuação)

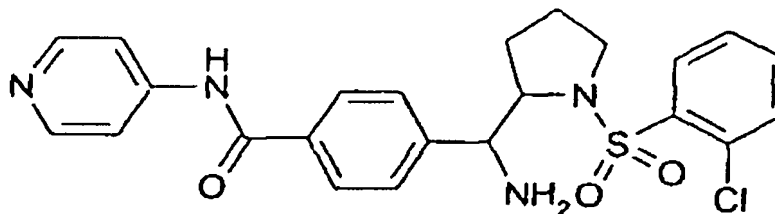
| Nome                                                                                                               | Composto     | Ar <sup>1</sup> -                                                                    | -R <sup>5</sup>                                                                       | -R <sup>6</sup> | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|--------------------------------|
| 4(1-{3-amino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propionil}-piperidin-2-il)-ácido benzóico metil ester             | Composto 127 |    |    |                 | A  | +++                            |
| 4-[1-amino-3-oxo-(1,3,4,9-tetraidro-B-carbolin-2-il)-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                              | Composto 128 |    |    |                 | A  | +++                            |
| 4-{1-amino-3-[1-(3-cloro-fenil)-1,3,4,9-tetraidro-B-carbolin-2-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida          | Composto 129 |    |    |                 | A  | ++                             |
| 4-{1-amino-3-[1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-1,3,4,9-tetraidro-B-carbolin-2-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto 130 |  |   |                 | A  | ++                             |
| 4-[1-amino-3-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida                               | Composto 131 |  |  |                 | A  | +++                            |
| 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida        | Composto 166 |  |  |                 | D  | nd                             |
| 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida       | Composto 167 |  |  |                 | D  | nd                             |
| 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-(9H-purin-6-il)-benzamida                        | Composto 168 |  |  |                 | D  | nd                             |

**Composto 132: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(4-metoxibenzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



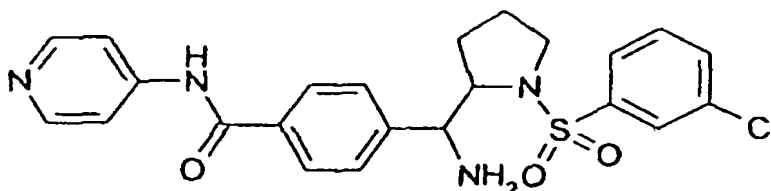
À uma solução do Intermediário 5 (25 mg) em THF seco (1 ml), foram adicionados cloreto de 4-metoxibenzenosulfonil (1,1 eq) e DIEA (1,2 eq). A  
 5 mistura da reação foi agitada em RT por 3 horas e a seguir diluída com EtOAc e água. O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por filtração por meio de um pad de sílica gel (DCM/MeOH 95/5). O produto foi dissolvido em 1,4-dioxano seco, e HCl foi borbulhado na solução por 10  
 10 minutos. O solvente foi evaporado para fornecer o composto do título como um pó branco (rendimento geral de 71%).

**Composto 133: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(2-clorobenzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



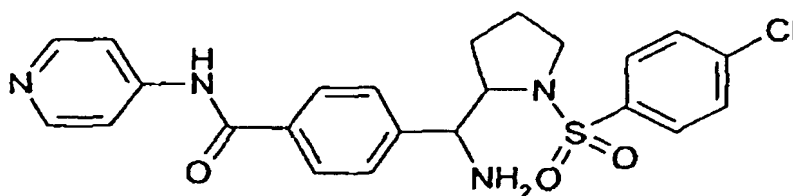
O composto 133 foi preparado segundo o procedimento descrito para o  
 15 Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 2-clorobenzenosulfonil (rendimento de 27%, pó amarelo pálido).

**Composto 134: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(3-cloro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



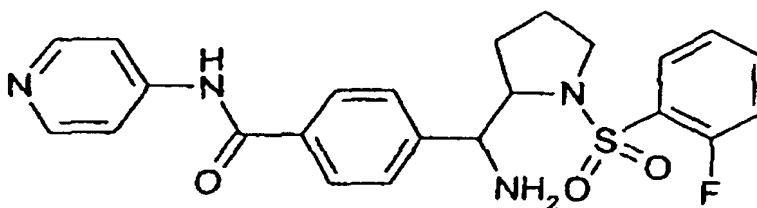
O composto 134 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 3-cloro-benzenosulfonil (rendimento de 51%, pó amarelo pálido).

**Composto 135: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(4-cloro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



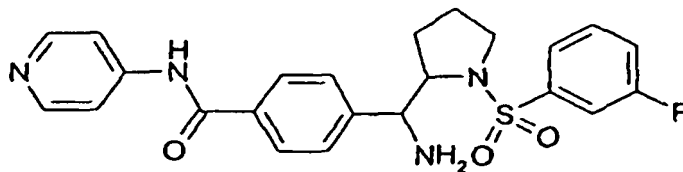
O composto 135 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 4-cloro-benzenosulfonil (rendimento de 66%, pó amarelo pálido).

**Composto 136: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(2-fluoro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



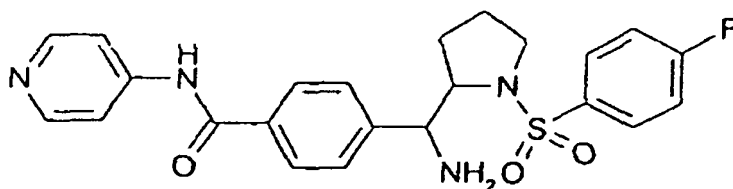
O composto 136 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 2-fluoro-benzenosulfonil (rendimento de 68%, pó branco).

**Composto 137: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(3-fluorobenzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



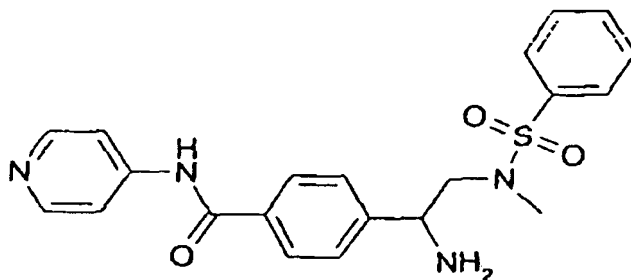
O composto 137 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 3-fluorobenzenosulfonil (rendimento de 68%, pó branco).

**Composto 138: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{amino-[1-(4-fluorobenzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 138 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 132, iniciando do Intermediário 5 e cloreto de 4-fluorobenzenosulfonil (rendimento de 68%, pó branco).

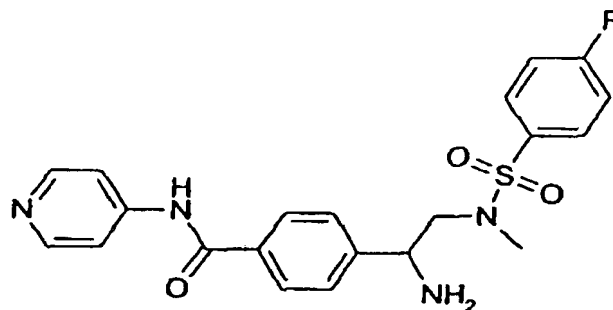
**Composto 139: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[1-amino-2-(benzenosulfonil-metil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida**



À uma solução do Intermediário 6 (75 mg) em THF seco (1 ml), foram adicionados cloreto de benzenosulfonil (1,1 eq) e DIEA (1,2 eq). A mistura da reação foi agitada em RT por 1 hora e a seguir diluída com EtOAc e água. O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O produto foi dissolvido em 1,4-dioxano seco, e HCl foi borbulhado na solução por 10 minutos. O solvente foi evaporado

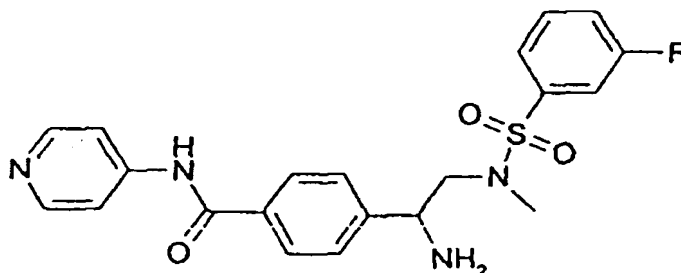
para fornecer o composto do título como um pó branco (rendimento de 74%).

**Composto 140: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(4-fluorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**



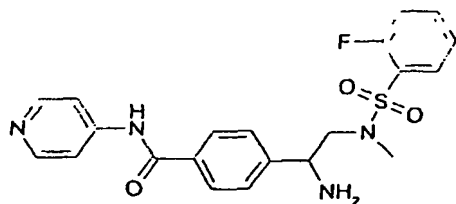
O composto 140 foi preparado segundo o procedimento descrito para o  
5 Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 4-fluorobenzenosulfonil (rendimento de 70%, pó branco).

**Composto 141: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(3-fluorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 141 foi preparado segundo o procedimento descrito para o  
10 Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 3-fluorobenzenosulfonil (rendimento de 90%, pó branco).

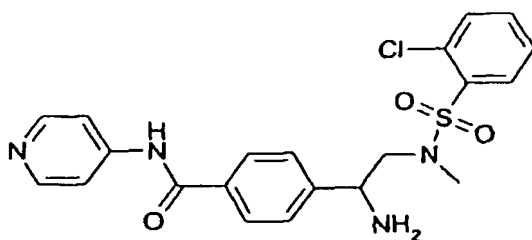
**Composto 142: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(2-fluorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 142 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 2-fluorobenzenosulfonil (rendimento de 90%, pó branco).

**Composto 143: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(2-clorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**

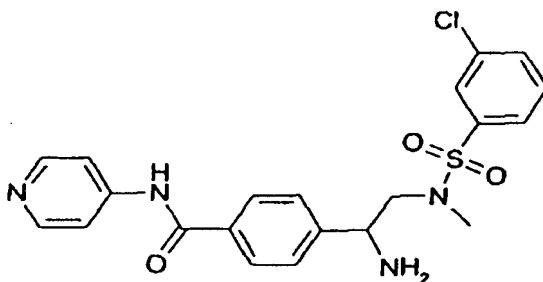
O composto 143 foi preparado segundo o procedimento descrito para o



Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 2-clorobenzenosulfonil (rendimento de 92%, pó branco).

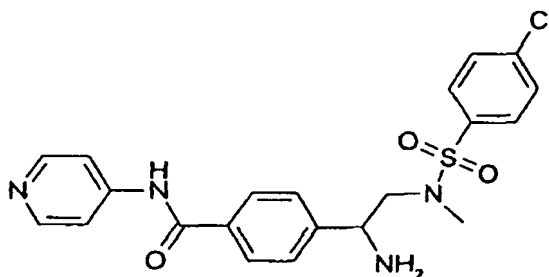
**Composto 144: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(3-clorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**

O composto 144 foi preparado segundo o procedimento descrito para o



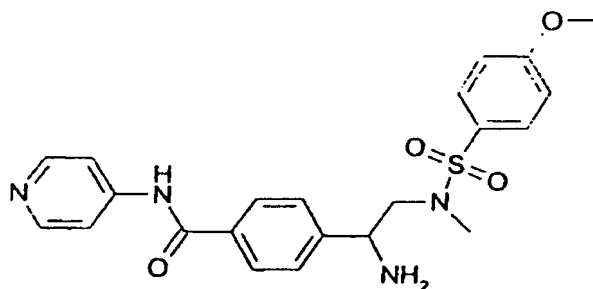
Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 3-clorobenzenosulfonil (rendimento de 90%, pó branco).

**Composto 145: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(4-clorobenzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 145 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 4-clorobenzenosulfonil (rendimento de 90%, pó branco).

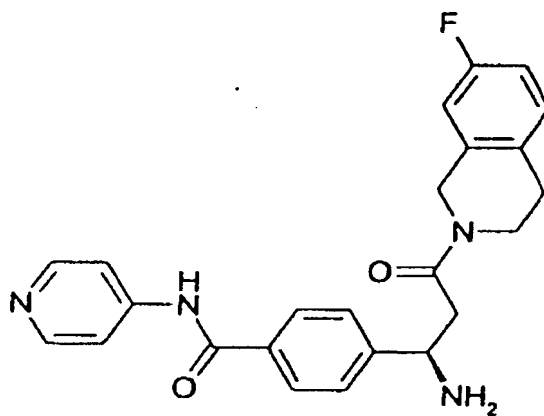
**Composto 146: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{1-amino-2-[(4-metoxi-  
5 benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 146 foi preparado segundo o procedimento descrito para o Composto 139, iniciando do Intermediário 6 e cloreto de 4-clorobenzenosulfonil (rendimento de 92%, pó branco).

A menos que indicada de outra forma, a percentagem do excesso enantiomérico (ou diastereisomérico) foi determinada por HPLC quiral. Conforme usado aqui, o termo “Tret” significa “tempo de retenção”.

**Composto 147: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(R)-1-amino-3-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida**

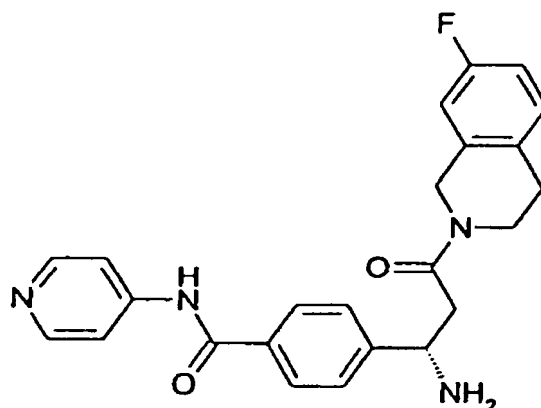


O composto 147 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 4 e 7-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina (rendimento de 44%,

pó branco).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna OJ-H, 0,46 x 250 mm, hexano/2-propanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 62 minutos).

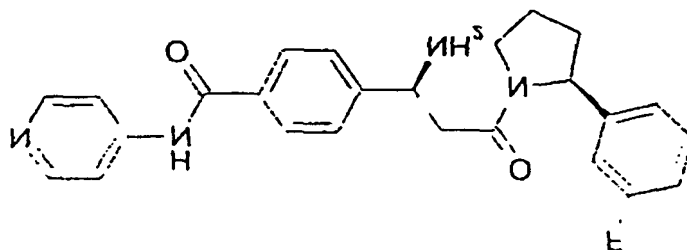
**Composto 148: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(S)-1-amino-3-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 148 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 5 e 7-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina (rendimento de 45%, pó branco).

10 % ee = 95% (HPLC quiral: coluna OJ-H, 0,46 x 250 mm, hexano/2-propanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 55 minutos).

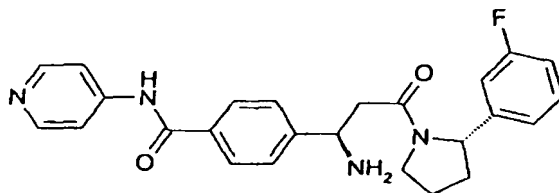
**Composto 149: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(R)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida**



15 O composto 149 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 4 e (R)-2-(fluoro-fenil)-pirrolidina (rendimento de 47%, pó marrom).

% ee = 100%; % de = 94% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 43 minutos).

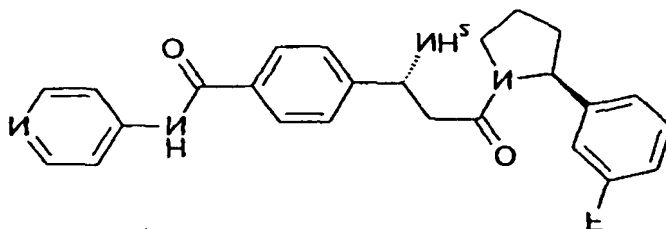
**Composto 150: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{(R)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida**



5 O composto 150 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 4 e (S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (rendimento de 47%, pó marrom pálido).

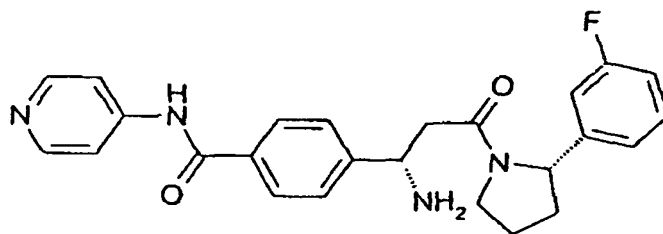
% ee = 96%; % de = 94% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 123 minutos).

10 **Composto 151: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-{(S)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida**



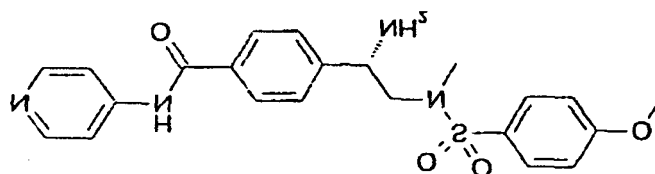
O composto 151 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 5 e (R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (rendimento de 59%, pó marrom pálido).

15 % ee = 100%; % de = 95% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 36 minutos).

**Composto 152: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(S)-1-amino-3-[(S)-2-****(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida**

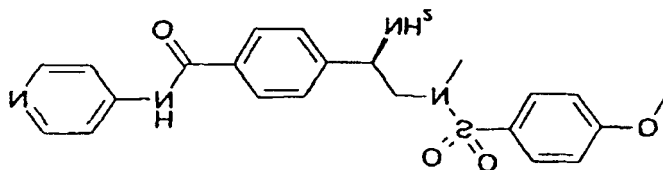
O composto 152 foi preparado segundo o protocolo C, iniciando do Intermediário 5 e (S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina (rendimento de 45%, pó marrom pálido).

% ee = 97%; % de = 96% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 78 minutos).

**Composto 153: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(R)-1-amino-2-[(4-metoxi-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida**

O composto 153 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 146 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 70 minutos).

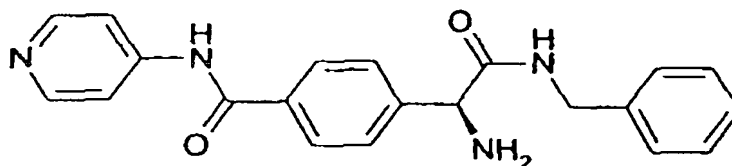
**Composto 154: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-[(S)-1-amino-2-[(4-metoxi-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida**

O composto 154 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 146 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol

80/20 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 62 minutos).

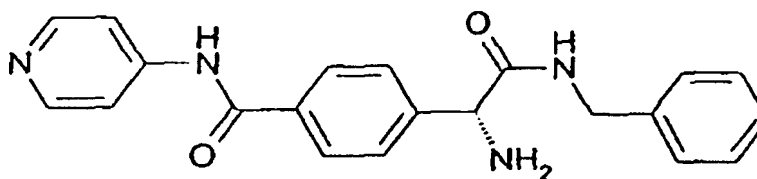
**Composto 155: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-((S)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 155 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 1 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5 $\mu$ m; Solvente: hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 29,6 minutos).

**Composto 156: Sal de ácido diidroclorídrico de 4-((R)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida**



O composto 156 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 1 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5 $\mu$ m; Solvente: hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%).

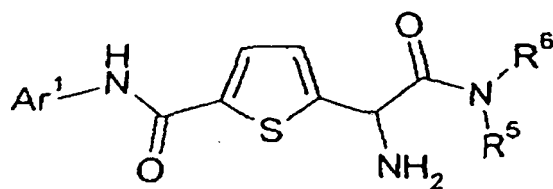
% ee = 99,6% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 53,7 minutos).

A Tabela 4 mostra os resultados para os compostos 132 a 156. Conforme usado aqui, o termo “ND” significa “ainda não determinado”.

| <b>TABELA 4</b>                                                                         |                 |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| <b>Nome</b>                                                                             | <b>Composto</b> | <b>IC<sub>50</sub> <math>\mu</math>M<br/>ROCK</b> |
| 4-{amino-[1-(4-metoxi-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>132 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(2-cloro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>133 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(3-cloro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>134 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(4-cloro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>135 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(2-fluoro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>136 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(3-fluoro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>137 | ++                                                |
| 4-{amino-[1-(4-fluoro-benzenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>138 | ++                                                |
| 4-[1-amino-2-(benzenosulfonil-metil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida               | Composto<br>139 | ++                                                |
| 4-{1-amino-2-[(4-fluoro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida    | Composto<br>140 | ++                                                |
| 4-{1-amino-2-[(3-fluoro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida    | Composto<br>141 | ++                                                |
| 4-{1-amino-2-[(2-fluoro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida    | Composto<br>142 | ++                                                |
| 4-{1-amino-2-[(2-cloro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida     | Composto<br>143 | ++                                                |

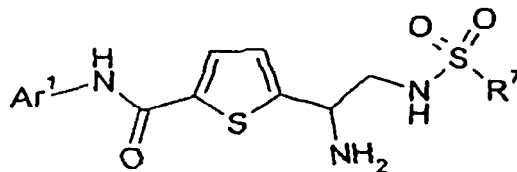
**TABELA 4** (continuação)

| Nome                                                                                              | Composto        | IC <sub>50</sub> $\mu$ M<br>ROCK |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| 4-{1-amino-2-[(3-cloro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida               | Composto<br>144 | ++                               |
| 4-{1-amino-2-[(4-cloro-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida               | Composto<br>145 | ++                               |
| 4-{1-amino-2-[(4-metoxi-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida              | Composto<br>146 | +++                              |
| 4-[(R)-1-amino-3-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>147 | nd                               |
| 4-[(S)-1-amino-3-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridin-4-il-benzamida | Composto<br>148 | nd                               |
| 4-{(R)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>149 | +++                              |
| 4-{(R)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>150 | +++                              |
| 4-{(S)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>151 | +++                              |
| 4-{(S)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida  | Composto<br>152 | +++                              |
| 4-{(R)-1-amino-2-[(4-metoxi-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida          | Composto<br>153 | +                                |
| 4-{(S)-1-amino-2-[(4-metoxi-benzenosulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida          | Composto<br>154 | +++                              |
| 4-((S)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                                      | Composto<br>155 | +++                              |
| 4-((R)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridin-4-il-benzamida                                      | Composto<br>156 | ++                               |



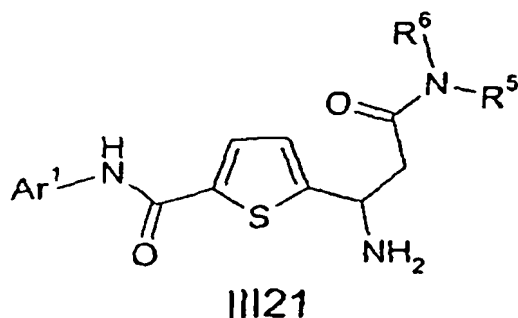
IV2

| TABELA 5                                                                                 |              |      |     |     |    |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----|-----|----|--------------------------------|
| Nome                                                                                     | Composto     | Ar¹- | -R⁵ | -R⁶ | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
| 5-(amino-benzilcarbamoil-metil)-tiofeno-2- ácido carboxílico piridin-4-ilamida           | Composto 169 |      | -H  |     | C  | nd                             |
| 5-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-tiofeno-2- ácido carboxílico piridin-4-ilamida | Composto 170 |      | -H  |     | C  | nd                             |



V2

| TABELA 6                                                                                                       |              |      |     |    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----|----|--------------------------------|
| Nome                                                                                                           | Composto     | Ar¹- | -R⁷ | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
| 5-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenosulfonilamino)-etil]-tiofeno-2- ácido carboxílico piridin-4-ilamida              | Composto 171 |      |     | B  | nd                             |
| 5-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-tiofeno-2- ácido carboxílico piridin-4-ilamida | Composto 172 |      |     | D  | nd                             |



| TABELA 7                                                                                                      |              |      |     |     |    |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----|-----|----|--------------------------------|
| Nome                                                                                                          | Composto     | Ar¹- | -R⁵ | -R⁶ | Pr | IC <sub>50</sub><br>μM<br>ROCK |
| 5-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-tiofeno-2-ácido carboxílico piridin-4-ilamida | Composto 172 |      |     |     | D  | nd                             |

### Exemplo 2

Compostos de acordo com esta invenção demonstraram maior potência celular (comparados com inibidores ROCK conhecidos), excelente seletividade, boas propriedades físicoquímicas e farmacocinéticas.

Os compostos da invenção são inibidores de quinase competitivos de ATP. Como inibidores de ROCK, ele podem ser utilizados na modulação da capacidade de contração de células de músculo liso, mobilidade celular, apoptose, crescimento e regeneração de axônios e formação de metástase. Por exemplo, eles podem ser utilizados no tratamento de vasoconstrição pulmonar, doença vascular, vasoespasma cerebral, disfunção erétil (DE), glaucoma, transformação celular, metástase de câncer, fibrose, e vasoespasma cerebral.

Em comparação a inibidores ROCK conhecidos, como o fasudil e o Y-27632, os compostos desta invenção demonstraram potência similar ou melhorada (20 a 100 vezes), seletividade melhorada contra outras quinases (mais de 10 vezes) e propriedades físicoquímicas e farmacocinéticas melhores (permitindo a exposição sistêmica via administração oral para o uso médico pretendido). Vias adicionais de administração também são possíveis.

No tratamento de glaucoma, a inibição de ROCK com compostos da invenção afeta as interações actina-miosina que regulam a contração de músculos lisos dos músculos ciliares e, especialmente, a malha trabecular do olho. Isto melhora o fluxo de humor aquoso e reduz a pressão intra-ocular.

5 Os presentes inibidores ROCK podem ser utilizados para diminuir a apoptose e necrose em tecidos sujeitos a lesões neuronais. Esses efeitos são benéficos para pacientes em estágio avançado de glaucoma, mas também para o tratamento de doenças retiniais degenerativas como a degeneração macular relacionada à idade (AMD) e a retinite pigmentosa (RP).

#### 10 **Perfil bioquímico**

##### *Potência e seletividade no painel de quinase inicial*

A potência e seletividade dos compostos da invenção para quinases proximamente relacionadas foi avaliada (dados não mostrados).

15 Comparados com os inibidores ROCK conhecidos, como o Y-27632, os compostos da invenção são, no mínimo, tão potentes ou 10 vezes mais potentes, e melhoraram a seletividade quanto a quinases de proteínas proximamente relacionadas da família AGC, como a PKA, PKB e PKC.

##### *Especificidade*

20 Os compostos da invenção também foram testados quanto à especificidade em um painel de 21 receptores, canais de íon e transportadores a 10  $\mu$ M (dados não mostrados). Quanto ao painel de especificidade, conjuntos representativos de neurotransmissores – e receptores de hormônio, canais de íons e transportadores neurotransmissores foram selecionados.

25 Os dados obtidos com este painel indicaram uma boa especificidade com o potencial de efeitos colaterais farmacológicos mínimos dos compostos perfilados.

Foi demonstrado que os compostos da invenção são potentes, seletivos e específicos inibidores ROCK.

#### **Perfil baseado em células**

30 O inibidores de quinase geralmente demonstram uma perda de potência

entre os ensaios bioquímicos e os ensaios celulares devido à penetração da célula e diferentes concentrações de ATP.

Para se obter uma perspectiva mais precisa da seletividade dos presentes inibidores ROCK, os dados bioquímicos *in vitro* dos compostos da invenção  
5 foram complementados com valores IC<sub>50</sub> celulares *in vitro*.

Um ensaio celular foi configurado, medindo a atividade ROCK em um contexto fisiológico.

O ensaio foi baseado na observação de que a liberação de TNF $\alpha$  induzida por lipopolissacarídeo (LPS) a partir dos monócitos / macrófagos humanos é,  
10 em parte, dependente da ROCK.

Os dados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção possui um IC<sub>50</sub> celular *in vitro* semelhante ou, ao menos, 10 a 20 vezes mais potentes do que os compostos anteriores da técnica.

#### **Perfil eADME-tox**

15 Os parâmetros mais relevantes para se predizer a toxicidade e farmacocinética humana foram estabelecidos.

O composto da invenção demonstra propriedades eADME-tox atraentes e melhores (dados não mostrados). Essas propriedades incluem: alta solubilidade, permeabilidade média a alta, estabilidade metabólica necessária,  
20 nenhuma toxicidade *in vitro*. Essas propriedades permitem tanto a aplicação sistêmica como tópica.

Os compostos da invenção foram também testados quanto a efeitos potenciais sobre a viabilidade e citotoxicidade celular.

A viabilidade e citotoxicidade celular foram testadas em células renais  
25 embrionárias humanas (HEK293T). As células HEK293T foram incubadas por 48 horas na presença do composto. Ao término do período de incubação, a viabilidade celular foi avaliada pela quantificação do conteúdo ATP (CellTiter Glo, Promega) e a supernadante foi ensaiada quanto à presença de LDH (CytoTox One, Promega), sendo que ambos servem como marcadores  
30 de citotoxicidade.

Em concentrações de até 30  $\mu$ M, nenhum efeito sobre a viabilidade e citotoxicidade celular foi observado para o composto da invenção.

### **Perfil PK**

Os parâmetros farmacocinéticos dos compostos da invenção foram estudados em camundongos machos CD-1, utilizando-se administração por cassetes (dados não mostrados).

Nenhuma reação adversa foi observada durante a administração de um composto da invenção.

A exposição sistêmica geral traduziu-se em uma biodisponibilidade absoluta muito boa. Os níveis sistêmicos dos compostos são consistentes com a obtenção da inibição farmacológica da enzima por diversas horas após a administração oral.

### **Ensaio Biomarcador *In Vivo***

A ROCK exerce um papel na produção de citocina induzida por LPS, especialmente TNF $\alpha$ .

Os efeitos *in vivo* dos compostos da invenção foram investigados.

Camundongos machos foram dosados com 30 mg/kg do composto da invenção ou veículo via rotas PO ou IP. Após 2 horas e 4 horas após a dose, os camundongos foram testados com LPS e uma amostra de sangue foi coletada 1 hora após o teste LPS para investigar o nível de TNF $\alpha$  no sangue, utilizando tecnologia de ponta.

Os resultados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de suprimir a liberação de TNF $\alpha$  de forma eficiente após a dosagem IP e PO.

### **Modelo de Inflamação Carragena**

A eficiência dos compostos da invenção para a redução de inflamação aguda foi avaliada utilizando-se o modelo Carragena: camundongos suíços Webster (Harlan) com 5 a 6 semanas de idade foram pesados e o volume da pata direita foi medido por deslocamento de água no início do experimento. Os animais (n = 10) foram administrados com um veículo ou 10 mg/kg 30

mg/kg de um composto da invenção oralmente, 2 horas antes da injeção de carragena na pata. Duas horas após a administração oral, os animais foram anestesiados e injetados com 50 µl (10 mg/ml) de carragena na região sub-plantar da pata. Os volumes das patas foram medidos duas, quatro e seis horas após a injeção.

A redução no volume da pata foi visto com 10 mg/kg e 30 mg/kg de um composto da invenção. O valor de duas horas tem uma significância de mais de 99%, de acordo com o teste T.

Os resultados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de suprimir a resposta inflamatória no modelo Carragena com 10 mg/kg sendo a dose de efeito máximo.

Os dados descritos acima corroboram o fato de que o composto desta invenção é capaz de inibir a ROCK, seletivamente e especificamente, com propriedades eADME, Tox e PK muito favoráveis.

Concluindo, os compostos da invenção são particularmente adequados como medicamento e para o tratamento de:

Hipercontração VSMC, incluindo, sem limitação, vasoespasma cerebral, vasoespasma coronário, hipertensão, hipertensão pulmonar e morte súbita;

Outras desordens SMC, incluindo, sem limitação, asma bronquial e glaucoma;

Doenças arterioscleróticas incluindo, sem limitação, angina, infração miocárdica, restenose, derrame, doença vascular hipertensiva, falha cardíaca, vasculopatia de aloenxerto cardíaco e doença de enxerto venoso.

Outras desordens incluindo, sem limitação, a osteoporose, disfunção erétil e cânceres (tais como metástase, migração de células, por exemplo), lesão espinhal, derrame, HIV, doenças inflamatórias e desmielinizantes, doença de Alzheimer, dor neuropática, asma, parto prematuro, doença renal.

A presente invenção abrange os compostos de 1 a 172 e seis estereoisômeros, tautômeros, racêmicos, ou sais e/ou solvatos farmaceuticamente aceitos.

A presente invenção também abrange métodos para se atribuir uma função em inflamação a um inibidor ROCK, abrangendo as etapas de: fornecer um inibidor ROCK, testar a atividade de tal inibidor em, ao menos, um parâmetro selecionado entre:

- 5        (i) uma liberação de TNF induzida por LPS;
- (ii) um modelo de edema induzido por carragena;

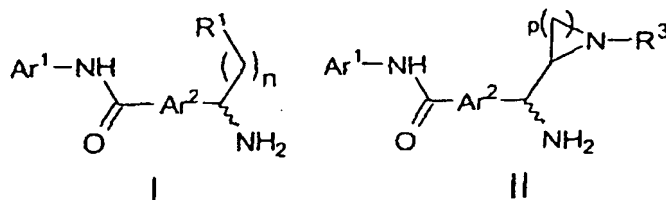
e a determinação, a partir de um resultado positivo desse parâmetro, do uso do inibidor ROCK para a prevenção, alívio ou tratamento de uma doença ou condição relacionada a inflamação.

- 10        A presente invenção também abrange um método para se atribuir uma função em inflamação a um composto, abrangendo as etapas de se: fornecer um composto, testar a atividade de tal composto em um ensaio de inibição ROCK *in vitro* ou *in vivo*, e determinar, a partir de um resultado positivo de tal ensaio de inibição, o uso do composto para a prevenção, alívio, tratamento
- 15        de uma condição ou doença relacionada a inflamação. A presente invenção abrange, preferivelmente, um método para se atribuir uma função em inflamação a um composto, abrangendo as etapas de se: fornecer um composto, testar a atividade de tal composto em ROCK.

- 20        Todas as patentes, pedidos de patente e referências publicadas aqui mencionadas são a este documento incorporados por referência na íntegra. Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referências a configurações preferíveis, deverá ser entendido por especialistas na técnica que diversas mudanças em forma e detalhes podem ser feitas sem excluir-se do escopo da invenção abrangido pelas reivindicações.

**REIVINDICAÇÕES:**

1) Composto da Fórmula I ou II ou seus estereoisômeros, tautômeros, racêmicos, sais, hidratos ou solvatos,



em que:

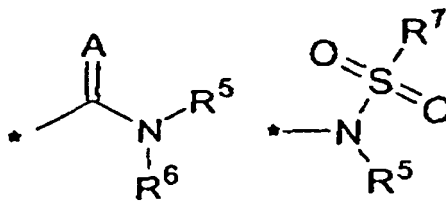
- 5 Ar<sup>1</sup> é o primeiro anel aromático de seis membros contendo átomos de carbono e pelo menos um átomo de nitrogênio, o referido primeiro anel sendo opcionalmente fundido a um segundo anel saturado, insaturado ou aromático de 4, 5, 6, ou 7 membros, contendo átomos de carbono e opcionalmente pelo menos um átomo de nitrogênio, o referido primeiro ou segundo anel sendo
- 10 independentemente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que compreende o hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, acil, aril ou heteroaril, sendo que os referidos substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais outros substituintes
- 15 selecionados do grupo que compreende o halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

- Ar<sup>2</sup> é o terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos, o referido terceiro anel opcionalmente fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo
- 20 átomos de carbono e opcionalmente pelo menos um heteroátomo, onde o referido terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende o halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, onde os referidos substituintes são opcionalmente substituídos por
- 25 um ou mais outros substituintes selecionados do grupo que compreende o halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

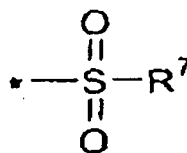
n é um número inteiro selecionado de 0 ou 1; e

p é um número inteiro selecionado de 2, 3, 4 ou 5; e

R<sup>1</sup> é selecionado da Fórmula:



R<sup>3</sup> é da Fórmula



- 5 A é um átomo de oxigênio ou de enxofre;  
 R<sup>5</sup> é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril ou aralquil,  
 R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são, cada um, independentemente selecionados do grupo que compreende:
- 10 o hidrogênio, um grupo selecionado de alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminoalquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, amino, aralquil, aril, carbonilamino, cicloalquil, formilamino, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil ou o grupo heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou
- 15 heteroaril, ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> junto com o átomo de carbono ao qual são ligados formam um anel heterociclil,  
 cada grupo ou o referido anel heterociclil sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxi aminoalquenil,
- 20 alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi,

heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil substituinte ou heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

5 cada referido substituinte sendo opcionalmente substituído por um ou mais outros substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou  
10 sulfonil,

sendo que, quando n for 1, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído por

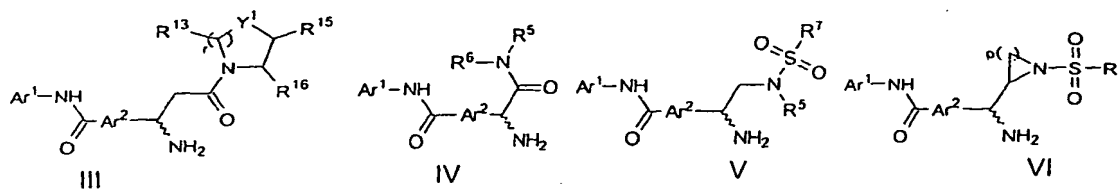
um ou mais substituintes selecionados de halo, alquenilaminooxi, alcoxi,  
15 alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxi aminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil,  
20 haloaril, heteroaril, heteroarilcarbonil, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil ou o heteroaril substituinte pode ser um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

25 ou opcionalmente fundido com um ou mais aril, heteroaril, cicloalquil, ou anel heterociclil,

cada referido substituinte ou anel fundido sendo opcionalmente substituído por um ou mais outros substituintes selecionado de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquiloxicarbonil,  
30 alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano,

haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou sulfonil.

2) Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a Fórmula III, IV, V ou VI



$Y^1$  é selecionado de  $-CH_2-$ ,  $-CH(R^{14})-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,

5  $p$  é selecionado de 2, 3 ou 4,

$r$  é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2 ou 3,

sendo que  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil,

ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  formam juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são

10 ligados um aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil

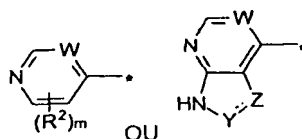
ou  $r$  é 2 e dois  $R^{13}$  formam juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados um aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

sendo que  $R^{15}$  e  $R^{16}$  juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil, cada qual

15 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou sulfonil,

20 sendo que  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  possuem o mesmo significado que o definido na reivindicação 1.

3) Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a Fórmula de  $Ar^1$  é:



em que  $m$  é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2 ou 3;

W é  $C(R^2)$  ou N;

Y e Z são independentemente selecionados do grupo que compreende N e  $CR^2$ ;

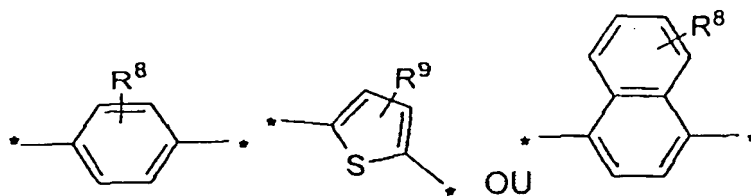
$R^2$  é selecionado de hidrogênio, halogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril ou heteroaril sendo que cada referido grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende o halo, hidroxil, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil.

4) Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que W é N ou  $C(R^2)$ , sendo que  $R^2$  possui o mesmo significado que o definido na reivindicação 3.

5) Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que W é CH ou N.

6) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato de que Y é CH e Z é CH ou que Y é CH e Z é N, ou que Y é N e Z é CH.

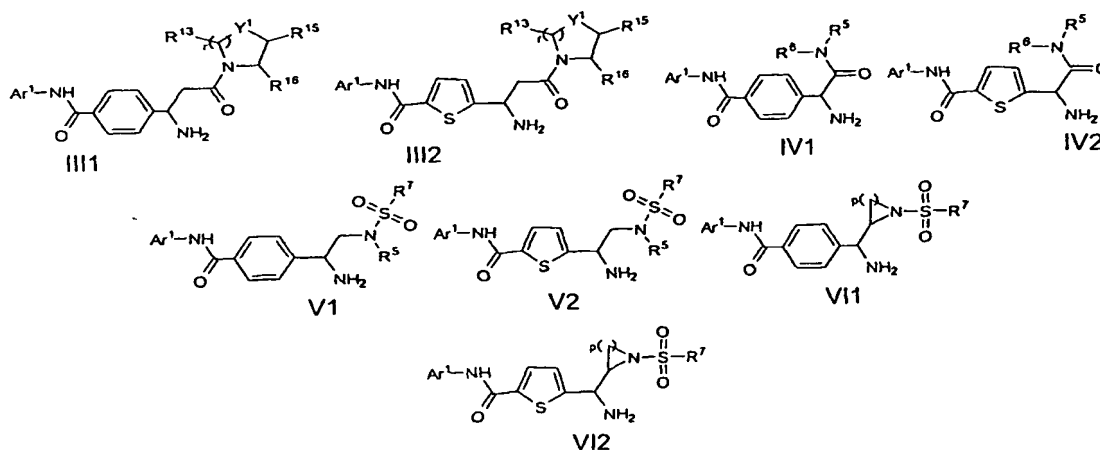
7) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que  $Ar^2$  é selecionado de



sendo que  $R^8$  é selecionado do grupo que compreende o hidrogênio e halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, e

$R^9$  é selecionado do grupo que compreende hidrogênio, halogênio e alquil.

8) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tendo uma das Fórmulas Estruturais



em que  $Ar^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $r$  e  $p$  possuem os mesmos significados que os acima definidos.

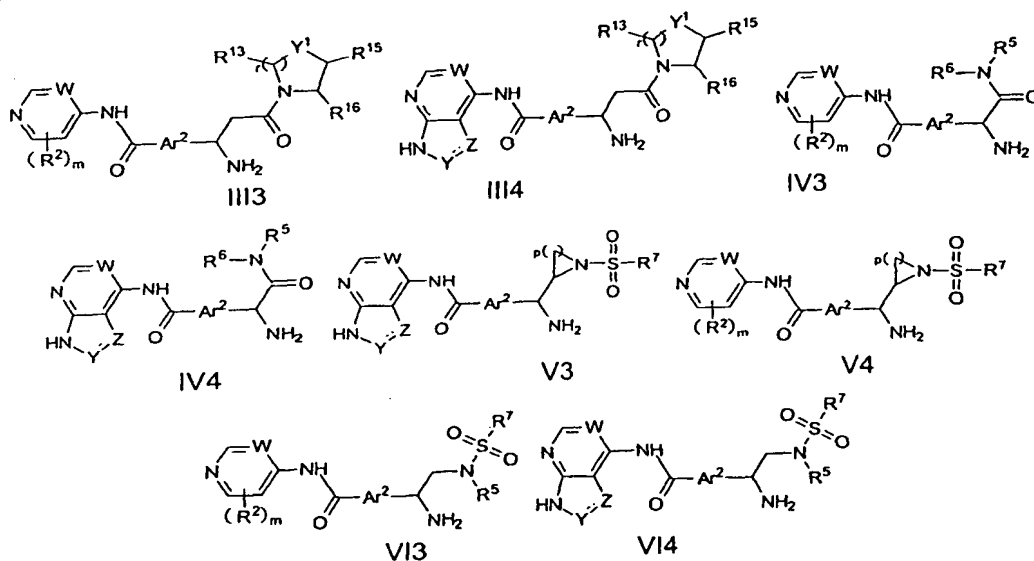
- 5 9) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que  $Ar^1$  é um heteroaril e  $R^5$ ,  $R^6$  são, cada um, independentemente selecionados de aril, alquil, heteroaril, aralquil, heteroarilalquil, arilcicloalquil fundido, cicloalquilalquil, cicloalquil, heterociclil, heterociclilalquil, alcoxialquil, alquilssulfonilaminoalquil, alcoxi, hidroxialquil, alquilaminoalquil, arilalquileterociclilalquil, alquilamino
- 10 opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente um ou mais alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino, opcionalmente
- 15 substituído,

ou onde  $R^5$  e  $R^6$  juntamente com N, ao qual eles são ligados, formam um heterociclil opcionalmente substituído, ou heteroaril ao qual pode ser fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente um ou mais alquil, aril,

aralquil, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino, cada substituinte sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, aril, halo, alcoxi, haloalcoxi, heteroaril, heteroarilalquil, aralquil, hidroxil, hidroxialquil.

10) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que  $Ar^1$  é um heteroaril e  $R^7$  é selecionado de alquil, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, ou aril opcionalmente substituído ao qual pode ser fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente um ou mais, alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino.

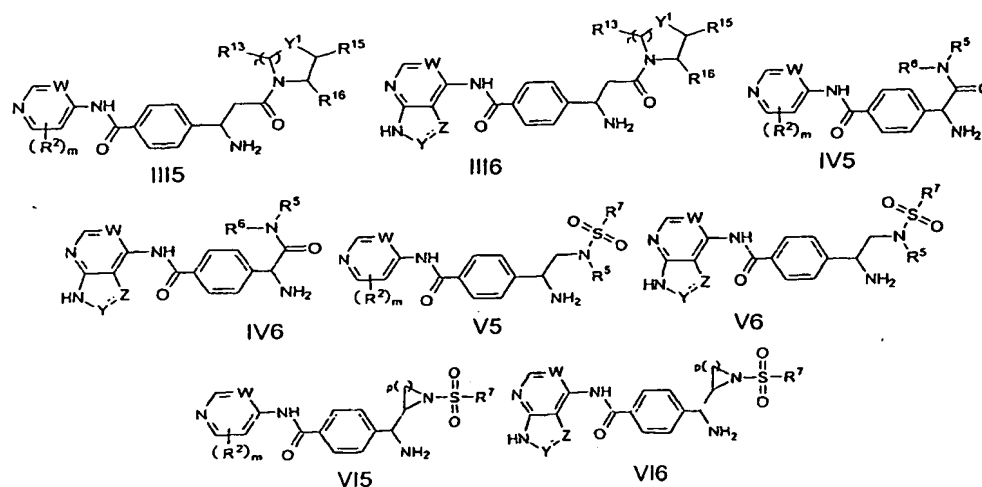
11) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tendo uma das Fórmulas Estruturais,



em que  $Ar^2$ , W, Y, Z,  $Y^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , r, m e p possuem os mesmos significados que os acima definidos.

12) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que  $Ar^1$  é piridina-4-il.

13) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, tendo uma das Fórmulas Estruturais



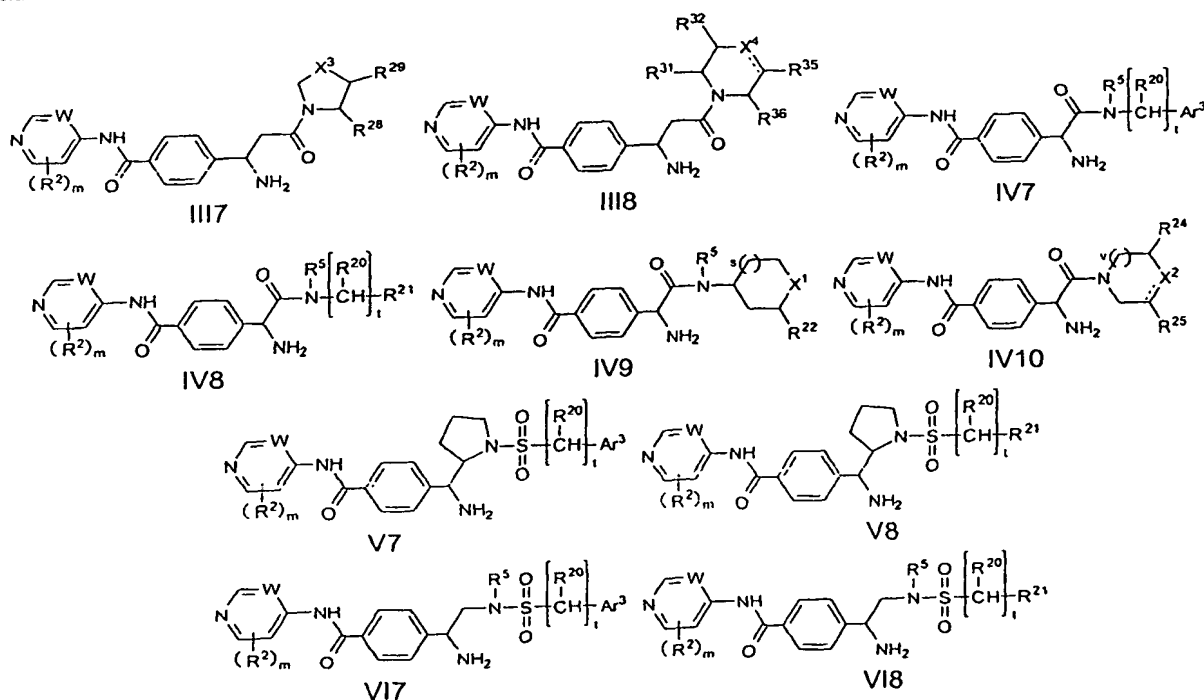
em que W, Y, Z, Y<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, r, m e p possuem os mesmos significados que os acima definidos.

- 5 14) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R<sup>5</sup> é selecionado de hidrogênio, alquil ou cicloalquil, e pelo fato de que W, Y, Z, Y<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, r, m e p possuem os mesmos significados que os acima definidos.
- 10 15) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R<sup>6</sup> é selecionado de alquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, alcoxi, alcoxialquil, alquilssulfonilaminoalquil, hidroxialquil, alquilaminoalquil, heterocicilil, heterocicililalquil, alquilamino, cada qual sendo opcionalmente substituído por
  - 15 um ou mais substituintes selecionados de alquil, alcoxi, halo, alcoxi, hidroxil, hidroxialquil, aril, heteroaril ou heterocicilil, e pelo fato de que W, Y, Z, Y<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, r, m e p possuem os mesmos significados que os acima definidos.
  - 20 16) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com N ao qual eles são

ligados formam um heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído ao qual pode ser fundido um ou mais aril, cicloalquil, heteroaril, heterociclil opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino, cada substituinte sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, aril, halo, alcoxi, haloalcoxi, heteroaril, heteroarilalquil, aralquil, hidroxil, hidroxialquil, e

10 pelo fato de que W, Y, Z, Y<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, r, m e p possuem os mesmos significados que os acima definidos.

17) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, tendo uma das Fórmulas Estruturais



em que t é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

15 s é um número inteiro selecionado de 0 ou 1;

v é um número inteiro selecionado de 0 ou 1;

R<sup>5</sup> é selecionado de hidrogênio, alquil ou cicloalquil;

R<sup>20</sup> é selecionado de hidrogênio ou alquil;

$\text{Ar}^3$  é selecionado de aril, heteroaril, cicloalquil, heterociclil, sendo cada opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionado de halo, alcoxi, alquil, hidroxialquil, hidroxil, aril, ariloxi, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil;

5  $\text{R}^{21}$  é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxi, alquilssulfonilamino, hidroxil, alquilamino;

$\text{R}^{22}$  é selecionado de hidrogênio, alquil, aril;

$\text{X}^1$  é selecionado de  $\text{CHR}^{23}$  ou  $\text{NR}^{23}$ , sendo que  $\text{R}^{23}$  é selecionado de hidrogênio, alquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, cada qual sendo  
10 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionado de alquil, aril, ariloxi, aralquil, halo, hidroxil, alcoxi,

ou sendo que  $\text{R}^{22}$  e  $\text{R}^{23}$  juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais  
15 alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

$\text{X}^2$  é selecionado de O,  $\text{NR}^{26}$  ou  $\text{C}(\text{R}^{26})\text{R}^{27}$ , sendo que  $\text{R}^{26}$  e  $\text{R}^{27}$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou são selecionados de um  
20 grupo formado por alquil, aril, aralquil, heteroaril, hidroxialquil, alcoxi, hidroxil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi,

sendo que  $\text{R}^{24}$  e  $\text{R}^{25}$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou são selecionados de um grupo formado por alquil, aril, aralquil, heteroaril, hidroxialquil, alcoxi, hidroxil, cada grupo sendo opcionalmente  
25 substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi, ou

sendo que  $\text{R}^{24}$  e  $\text{R}^{26}$  junto com os átomos aos quais são ligados formam um aril, heterociclil ou heteroaril, opcionalmente substituído sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais alquil, aril,  
30 heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro,

carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino,

$X^3$  é selecionado de O, S,  $NR^{30}$  ou  $CHR^{30}$  sendo que  $R^{30}$  é selecionado de hidrogênio ou um grupo selecionado de alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquil, alcoxi, alcoxicarbonil, aril, heteroaril, sendo que  $R^{28}$  e  $R^{29}$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou são selecionados de um grupo formado por alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi, ou

sendo que  $R^{29}$  e  $R^{30}$  junto com os átomos aos quais são ligados formam um aril, heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterociclil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino;

sendo que  $X^4$  é selecionado de O, S,  $NR^{33}$ ,  $C(R^{33})R^{34}$ , sendo que  $R^{33}$  e  $R^{34}$  são, cada um, independentemente hidrogênio ou selecionado de grupo consistindo em alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais halo, alquil, alcoxi, alcoxicarbonil, aril, heteroaril,

sendo que  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{35}$  e  $R^{36}$  são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou são selecionados de um grupo formado por alquil, hidroxil, aril, heteroaril, hidroxialquil, heteroarilcarbonil, aralquil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais alquil, halo, aril, ariloxi, aralquil, alcoxi,

ou sendo que  $R^{31}$  e  $R^{32}$  junto com os átomos aos quais são ligados formam um aril, heterociclil ou heteroaril, opcionalmente substituído sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais alquil, aril,

heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterocicilil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino,

ou sendo que R<sup>32</sup> e R<sup>33</sup> junto com os átomos aos quais são ligados formam um aril, heterocicilil ou heteroaril opcionalmente substituído, sendo que o substituinte é independentemente selecionado de um ou mais alquil, aril, heteroaril, aralquil, ariloxi, cicloalquil, heterocicilil, amino, amido, oxo, nitro, carboxi, ciano, haloalcoxi, hidroxil, halo, alcoxi, hidroxialquil, alcoxialcoxi, alcoxialquil, aminoalquil ou alquilamino, e

sendo que as linhas pontilhadas representam uma dupla ligação opcional.

18) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-(amino-benzilcarbamoil)-metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(1-fenil-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(benzil-metil-carbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(1-(S)-fenil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(4-metoxi-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-metoxi-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[(piridina-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[(piridina-4-ilmetil)-carbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[(furano-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3, 4-diidro-1 *H*-isoquinolina-2-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-fenetilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(indan-2-ilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[2-(4-fluoro-fenil)etilcarbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-tiofeno-2-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-pirazol-1-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-imidazol-1-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-fenilcarbamoil-

metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-etilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(1, 2-dimetil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(1, 1-dimetil-propilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(ciclopropilmetil-carbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(1-metil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3, 5-dimetil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-fenil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-benzooxazol-2-il-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-benzil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-cicloexilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(4-metil-cicloexilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-2-morfolina-4-il-2-oxo-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(2, 6-dimetil-morfolina-4-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3-hidroximetil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[(tetraidro-furano-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-metoxi-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-metanossulfonilamino-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-metoxicarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(2-morfolina-4-il-etilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-isopropil-piperazina-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-oxo-2-(4-fenil-piperazina-1-il)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[4-(2-fluoro-benzil)-piperazina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[4-(4-

fluoro-benzil)-piperazina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[4-(4-metoxi-benzil)-piperazina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-benzil-piperidina-4-ilcarbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(5-metil-tiofeno-2-ilmetil)-piperidina-4-ilcarbamoil]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(N'-butil-hidrazmocarbonil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(amino-benzilcarbamoil-metil)-N-(1 H-pirrolo [2, 3-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-(amino-benzilcarbamoil-metil)-N-(1 H-pirazolo [3, 4-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-(amino-benzilcarbamoil-metil)-N-(9H-purina-6-il)-benzamida; 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-(1 H-pirrolo[2, 3-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-(1 H-pirazolo[3, 4-b]piridina-4-il)-benzamida; 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-(9 H-purina-6-il)-benzamida; 4-((S)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida, ou 4-((R)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida.

19) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-(1-amino-2-metanossulfonilamino-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-2-etanossulfonilamino)-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(butano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(octano-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-2-fenilmetanossulfonilamino-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-2-benzenossulfonilamino-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metil-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3-metil-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(2-metil-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-fluoro-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(2-fluoro-

benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-cloro-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(2-cloro-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3, 4-dimetoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(2, 5-dimetoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3-fenoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-fenoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(bifenil-3-sulfonilamino-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(bifenil-4-sulfonilamino-etil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(naftaleno-1-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(3, 5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(5-cloro-1, 3-dimetil-1 H-pirazol-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(benzo[1, 2, 5]-oxadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(benzo[1, 2, 5]-tiadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-(1 H-pirrolo[2, 3-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-(1 H-pirazolo[3, 4-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-(9H-purina-6-il)-benzamida; 4-[1-amino-2-(benzenossulfonil-metil-amino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(4-fluoro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(3-fluoro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(2-fluoro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(2-cloro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida sal de ácido diidrocloreídrico; 4-1-amino-2-[(3-cloro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-

amino-2-[(4-cloro-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(4-metoxi-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(R)1-amino-2-[(4-metoxi-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; ou 4-{(S)1-amino-2-[(4-metoxi-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida.

- 20) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-[1-amino-3-oxo-3-(2-fenil-pirrolidina-1-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-cloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(2, 5-difluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(2, 4-difluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3, 4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-oxo-3-(2-fenil-piperidina-1-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(2-naftaleno-1-il-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(2, 5-dicloro-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-metoxi-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-oxo-3-(3-fenil-morfolina-4-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[3-(4-cloro-fenil)-morfolina-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-morfolina-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(5-cloro-3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(7-cloro-3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-

2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(7-fluoro-3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-3-oxo-3-tiazolidina-3-il-propil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-3-oxo-3-piperidina-1-il-propil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(3, 5-dimetil-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(3-hidroximetil-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(octaidro-quinolina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-(1-amino-3-morfolina-4-il-3-oxo-propil)-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(2, 6-dimetil-morfolina-4-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(4-isopropil-piperazina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-oxo-3-(4-fenil-piperazina-1-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(4-fenil-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(4-benzil-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(4-benzooxazol-2-il-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(4-metoxi-benzil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(2-fluoro-benzil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(4-fluoro-benzil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(furano-2-carbonil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[4-(1 H-indol-3-il)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 2-{3-Amino-3-[4-(piridina-4-ilcarbamoil)-fenil]-propionil}-1, 2, 3, 4-tetraidro-isoquinolina- $\beta$ -ácido carboxílico metil éster; 4(1-{3-Amino-3-[4-(piridina-4-ilcarbamoil)-fenil]-propionil}-piperidina-2-il)-ácido benzóico metil éster; 4-[1-amino-3-oxo-(1, 3, 4, 9-

tetraidro- $\beta$ -carbolina-2-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[1-(3-cloro-fenil)-1, 3, 4, 9-tetraidro- $\beta$ -carbolina-2-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-1, 3, 4, 9-tetraidro- $\beta$ -carbolina-2-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-(1 H-pirrolo[2, 3-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-(1 H-pirazolo[3, 4-b] piridina-4-il)-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-(9H-purina-6-il)-benzamida; 4-[(R)-1-amino-3-{7-fluoro-3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[(S)-1-amino-3-(7-fluoro-3, 4-diidro-1 H-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(R)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(R)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(S)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; ou 4-{(S)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida.

21) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-{amino-[1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(3-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(4-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(2-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{amino-[1-(3-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida; ou 4-{amino-[1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-il]-metil}-N-piridina-4-il-benzamida.

22) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-(amino-benzilcarbamoil)-metil)-N-piridina-4-il-benzamida;

4-[amino-(2-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[amino-(3-cloro-benzilcarbamoil)-metil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-2-oxo-etil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-((S)-amino-benzilcarbamoil-metil)-N-piridina-4-il-benzamida.

5 23) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-[1-amino-2-(4-metil-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-cloro-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-etil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-2-[(4-metoxi-benzenossulfonil)-metil-amino]-etil}-N-piridina-4-il-benzamida.

10 24) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, selecionado de 4-[1-amino-3-oxo-3-(2-fenil-pirrolidina-1-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-cloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(2, 4-difluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3, 4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-Amino-3-oxo-3-(2-fenil-piperidina-1-il)-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(2-naftaleno-1-il-piperidina-1-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[2-(3-metoxi-fenil)-piperidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[3-(4-cloro-fenil)-morfolina-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{1-amino-3-[3-(4-fluoro-fenil)-morfolina-4-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[1-amino-3-(7-cloro-3, 4-diidro-1 *H*-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-[(S)-1-amino-3-(7-fluoro-3, 4-diidro-1 *H*-isoquinolina-2-il)-3-oxo-propil]-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(R)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-

15

20

25

30

fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(R)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(S)-1-amino-3-[(R)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida; 4-{(S)-1-amino-3-[(S)-2-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-il]-3-oxo-propil}-N-piridina-4-il-benzamida.

25) Composição farmacêutica e/ou veterinária compreendendo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24.

26) Composição farmacêutica e/ou veterinária de acordo com a reivindicação 25 compreendendo pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e pelo menos um veículo, excipiente ou diluente aceitável para fins farmacêuticos e/ou veterinários.

27) Composto de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para uso na medicina humana ou veterinária.

28) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 no preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende os distúrbios dos olhos, disfunção erétil, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias, proliferativas, neurológicas e doenças do sistema nervoso central, asma brônquica, osteoporose, doenças renais e AIDS.

29) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças dos olhos, incluindo a retinopatia, degeneração macular e glaucoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

30) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares e vasculares selecionadas do grupo que compreende a apoplexia aguda, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelagem cardíaca, angina, vasoespasma coronário, vasoespasma cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão,

hipertensão pulmonar, aterosclerose, trombose, incluindo trombose profunda e doenças relacionadas a plaquetas, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

31) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbios neurológicos do SNC selecionados do grupo que compreende a apoplexia, esclerose múltipla, lesão medular ou cerebral, doenças desmielinizantes e inflamatórias que compreendem o mal de Alzheimer, esclerose múltipla e dor neuropática, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

32) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento do câncer selecionado do grupo que compreende o câncer cerebral (gliomas), da mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide, leucemia, linfoma, sarcoma, melanoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

33) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento da disfunção erétil, asma brônquica, osteoporose, doenças inflamatórias, renais e AIDS, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

34) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias, selecionadas do grupo que compreende dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

35) Método para inibição da atividade de pelo menos uma quinase, *in vitro* ou *in vivo* usando um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 24, ou uma composição compreendendo o referido composto.

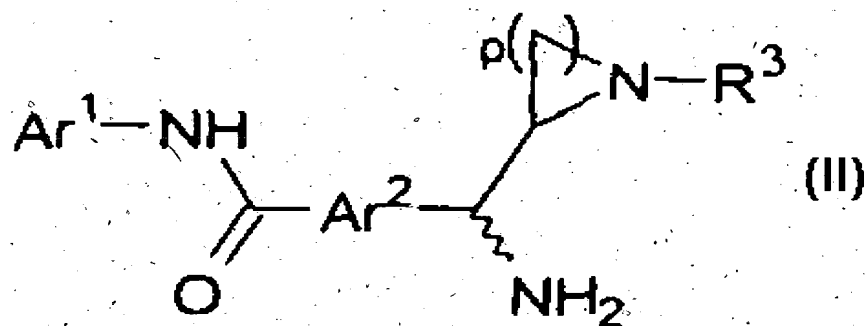
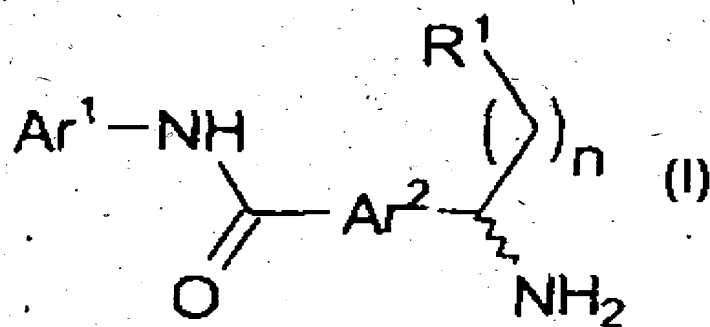
36) Método da reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o referido uso é *in vitro*.

5 37) Método da reivindicação 35 ou reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é ROCK.

38) Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida das isoformas alfa e/ou beta da ROCK.

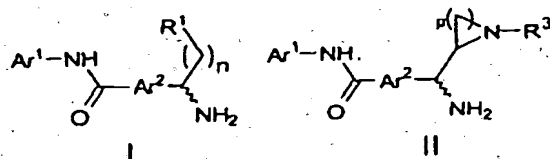
39) Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida da isoforma alfa da ROCK.

PI 0615522-7



## DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE.

compostos da Fórmula (I) ou (II)



5 ou seus estereoisômeros, tautômeros, racêmicos, metabólitos, pro ou  
predrogas, sais, hidratos ou solvatos, onde os significados de Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>,  
p e n são definidos nas reivindicações. Em particular, a presente invenção se  
refere mais especificamente a inibidores ROCK, composições, em particular,  
farmacêuticas, compreendendo os referidos inibidores, e os usos dos referidos  
10 inibidores no tratamento e profilaxia de doenças.