

(11) Número de Publicação: **PT 1812440 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 487/04 (2007.10) **A61K 31/519** (2007.10)
A61P 35/00 (2007.10) **C07D 239/00** (2007.10)
C07D 231/00 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.11.04	(73) Titular(es): VERTEX PHARMACEUTICALS, INC. 130 WAVERLY STREET CAMBRIDGE, MA 02139 US
(30) Prioridade(s): 2004.11.04 US 625446 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.08.01	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.09.22 017/2011	(72) Inventor(es): DEAN STAMOS US ALEX ARONOV US JUAN-MIGUEL JIMENEZ GB RONALD KNEGTEL GB JEAN-DAMIAN CHARRIER GB
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINAS ÚTEIS ENQUANTO INIBIDORES DE PROTEÍNAS CINASES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A COMPOSTOS DE FÓRMULA ESTRUTURAL (I) ÚTEIS ENQUANTO INIBIDORES DE PROTEÍNAS CINASES. A INVENÇÃO TAMBÉM DIZ RESPEITO A COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS QUE COMPREENDEM OS REFERIDOS COMPOSTOS E A MÉTODOS PARA A UTILIZAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO DE DIVERSAS DOENÇAS, PATOLOGIAS OU DISTÚRBIOS. A INVENÇÃO DIZ AINDA RESPEITO A PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO.

RESUMO**"PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINAS ÚTEIS ENQUANTO INIBIDORES DE
PROTEÍNAS CINASES"**

A presente invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I) úteis enquanto inibidores de proteínas cinases. A invenção também diz respeito a composições farmacêuticamente aceitáveis que compreendem os referidos compostos e a métodos para a utilização das composições no tratamento de diversas doenças, patologias ou distúrbios. A invenção diz ainda respeito a processos para a preparação dos compostos da invenção.

DESCRIÇÃO

"PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINAS ÚTEIS ENQUANTO INIBIDORES DE PROTEÍNAS CINASES"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a compostos úteis enquanto inibidores de proteínas cinases, em particular das cinases da família Tec, cinases de Aurora e c-Met. A invenção também diz respeito a composições farmacologicamente aceitáveis que compreendem os compostos da invenção e à utilização das composições para a preparação de medicamentos para o tratamento de diversos distúrbios. A invenção diz ainda respeito a processos para a preparação de compostos da invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A família Tec de não receptores de tirosina-cinases desempenha um papel central na sinalização através dos receptores de antígeno, tais como os receptores TCR, BCR e Fc ϵ , e é essencial para a activação das células T. A supressão de Itk em murinhos proporciona uma redução na proliferação induzida pelo receptor de células T e uma redução de secreção das citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- γ . A Itk foi associada à asma alérgica e à dermatite atópica.

As cinases da família Tec também são importantes para o desenvolvimento e para a activação das células B. Os pacientes que possuem mutações na Btk apresentam um bloqueio profundo do desenvolvimento de células B, o que dá origem à ausência praticamente completa de linfócitos B e de células de plasma, a níveis extremamente reduzidos de Ig e a uma inibição profunda de resposta humoral aos antígenos de chamada. A supressão de Btk em murinhos possui um efeito profundo na proliferação de células B

induzida por anti-IgM, e inibe as respostas imunes contra os antígenos de tipo II independentes de timo.

As cinases Tec também desempenham um papel na activação de mastócitos através do receptor IgE de elevada afinidade (FcεRI). A Itk e a Btk são expressas em mastócitos e são activadas pela reticulação de FcεRI. Os mastócitos de murinos deficientes em Btk possuem uma desgranulação reduzida e uma produção diminuída de citocinas pró-inflamatórias após a reticulação de FcεRI. A deficiência em Btk também provoca uma diminuição das funções efectoras de macrófagos.

As proteínas Aurora constituem uma família de três serina/treonina-cinases extremamente relacionadas (designadas por Aurora-A, -B e -C) que são essenciais para a progressão de células através da fase mitótica do ciclo celular. Em particular, a Aurora-A desempenha um papel crucial na maturação e segregação de centróssomas, na formação de fusos mitóticos e na segregação principal de cromossomas. A Aurora-B é uma proteína passageira cromossómica que desempenha um papel central na regulação do alinhamento de cromossomas na placa de meta-fase, no ponto de referência de montagem do fuso e também na finalização correcta da citocinese.

Foi já observada a sobreexpressão de Aurora-A (Aurora-2), de Aurora-B (Aurora-1) ou de Aurora-C em diferentes tipos de cancros humanos, tais como o cancro colorrectal, do ovário, gástrico e em adenocarcinomas ductais invasivos.

Há diversos estudos que demonstram que a depleção ou a inibição de Aurora-A ou -B em linhagens de células de cancros humanos por ARNsi, anticorpos dominantes negativos ou neutros, perturba a progressão através da mitose com acumulação de células com ADN 4M. Em alguns casos, tal é seguido por endoreduplicação e morte celular.

O receptor c-Met de tirosina-cinase é sobreexpresso numa percentagem significativa de cancros humanos e é

amplificado durante a transição entre os tumores primários e as metástases. Como diferentes cancros nos quais o c-Met está envolvido refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, adenocarcinoma gástrico, cancro renal, carcinoma das células pequenas do pulmão, cancro colorrectal, cancro do cólon, cancro da próstata, cancro cerebral, cancro do fígado, cancro pancreático e cancro da mama. O c-Met também está implicado em aterosclerose, fibrose do pulmão, distúrbios alérgicos, distúrbios auto-imunes e em patologias associadas ao transplante de órgãos.

Assim, existe uma grande necessidade do desenvolvimento de compostos úteis enquanto inibidores de proteínas cinases. Em particular, é desejável o desenvolvimento de compostos que sejam úteis enquanto inibidores das proteínas cinases da família Tec (*v.g.*, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) e da família Aurora, bem como de c-Met, em particular, devido aos tratamentos inadequados presentemente disponíveis para a maior parte dos distúrbios implicados na sua activação.

Nos documentos WO 98/54093, WO 2004/052315 A2 e WO 00/53605 encontram-se descritos compostos úteis para o tratamento de doenças e patologias dependentes de tirosina-cinase. No documento WO 02/066481 A1 encontram-se descritos derivados de pirimidina para a inibição da proliferação celular.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO

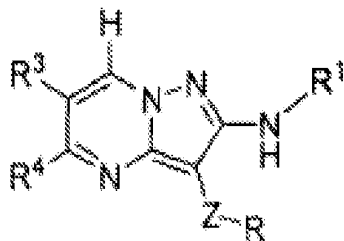
Concluiu-se agora que os compostos da presente invenção, e as suas composições farmacêuticamente aceitáveis, são eficazes enquanto inibidores de proteínas cinases. De acordo com determinadas variantes, estes compostos são eficazes como inibidores de proteínas cinases da família Tec (*v.g.*, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), da família Aurora e/ou c-Met. Estes compostos satisfazem as

fórmulas estruturais I', II, III ou IV, tal como aqui definidas, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Tais compostos e as suas composições farmaceuticamente aceitáveis são úteis para o tratamento ou para a prevenção de diversas doenças, distúrbios ou patologias. Os compostos de acordo com a presente invenção também são úteis para o estudo de cinases em fenómenos biológicos e patológicos; para o estudo das vias de transdução dos sinais intracelulares mediadas por tais cinases e para uma avaliação comparativa de novos inibidores de cinases.

DESCRIÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural I':



Fórmula I'

ou a um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o símbolo R representa $-(C=Q)R^{2a}$, CN ou Y; em que o símbolo Y representa um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo, monocíclico ou bicíclico, com 5 a 10 membros, em que cada símbolo Y é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^Y ; o símbolo Q representa O, NH, NR' ou S; o símbolo R' representa alquilo(C₁-C₆) facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, alifático(C₁-C₆), NO₂, NH₂, -N(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂;

o símbolo R^{2a} representa um grupo alifático (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, heterociclilo com 5 a 10 membros, OR^5 ou $N(R^5)_2$; em que cada símbolo R^{2a} é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{2a} ;

o símbolo R^1 representa H, $-C(O)(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-C(O)O-(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(\text{alquilo}(C_1-C_6))$ ou $-C(O)-N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$ ou alifático (C_1-C_6); em que cada símbolo R^1 é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, haloalquilo (C_1-C_6), alifático (C_1-C_6), NO_2 , NH_2 , $-N(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, SH , $-S-(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, OH ou $-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$;

o símbolo Z representa uma ligação ou um grupo alifático (C_1-C_6) em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável;

cada um dos símbolos R^3 e R^4 representa independentemente H, halogéneo, alcoxi (C_1-C_6), $N(R^5)_2$, CN, NO_2 ou U_m-V , em que o símbolo m representa 0 ou 1;

o símbolo V representa H, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático (C_3-C_{10}), heterociclilo com 5 a 10 membros ou alifático (C_1-C_{12}), em que até duas unidades da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomos seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável; o símbolo V é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes R^8 ;

o símbolo U representa um cadeia alquilideno (C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia são facultativa e independentemente substituídas por $-NH-$, $-NR^5-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^5-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR^5CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^5C(O)O-$, SO_2NH- , $-SO_2NR^5-$, $-NHCO_2-$, $-NR^5SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^5C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)NR^5-$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^5-$, $-NHNH-$, $-$

NHNR⁵-, -NR⁵NR⁵-, -NR⁵NH-, -NHSO₂NH-, -NR⁵SO₂NH-, -NHSO₂NR⁵-, -NR⁵SO₂NR⁵-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR⁵-; o símbolo U é facultativamente substituído com 0 a 6 substituintes J^U;

o símbolo R⁵ representa haloalquilo(C₁-C₄), -C(O)COR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, alquil(C₀-C₆)-heterociclilo, alquil(C₀-C₆)-heteroarilo, alquil(C₀-C₆)-arilo, alquil(C₀-C₆)-cicloalifático ou alifático(C₁-C₆), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR"-, -NR"CO-, -NR"C(O)O-, -SO₂NR"-, -NR"SO₂-, -C(O)NR"NR"-, -NR"C(O)NR"-, -OC(O)NR"-, -NR"NR"-, -NR"SO₂NR"-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR"- num arranjo quimicamente estável; em que cada símbolo R⁵ é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R⁵}; ou dois grupos R⁵, considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J';

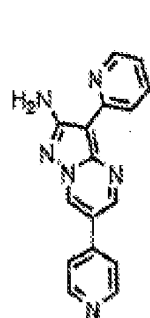
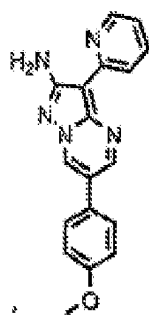
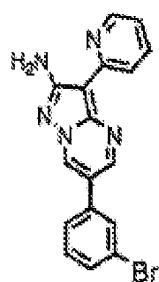
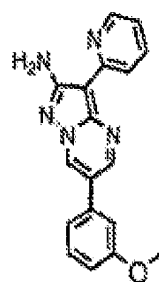
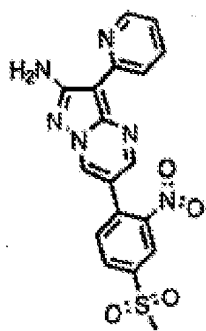
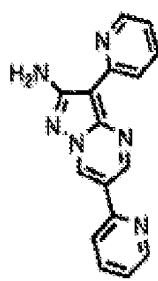
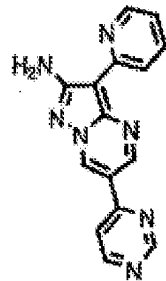
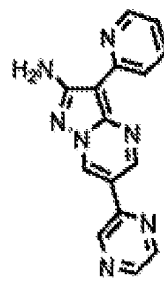
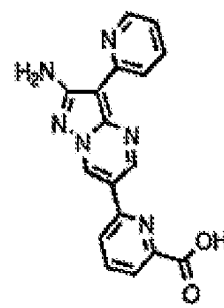
o símbolo R⁶ representa H, alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₄), alquil(C₀-C₆)-heterociclilo, alquil(C₀-C₆)-heteroarilo, alquil-(C₀-C₆)-arilo, alquil(C₀-C₆)-cicloalifático ou alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável; em que cada um dos símbolos R⁶ é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R⁶}; ou dois grupos R⁶, considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J'';

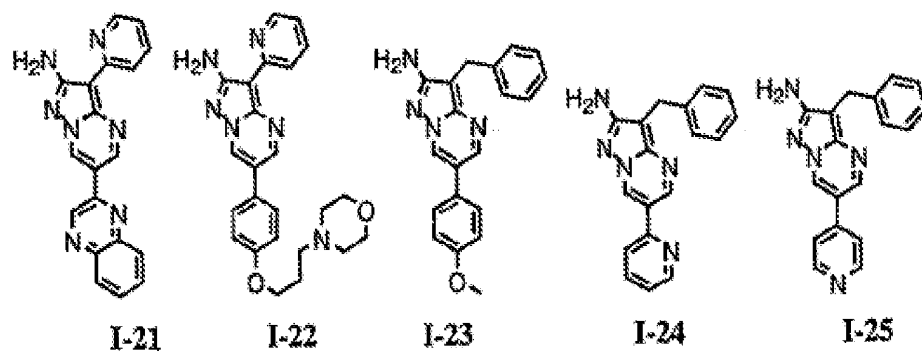
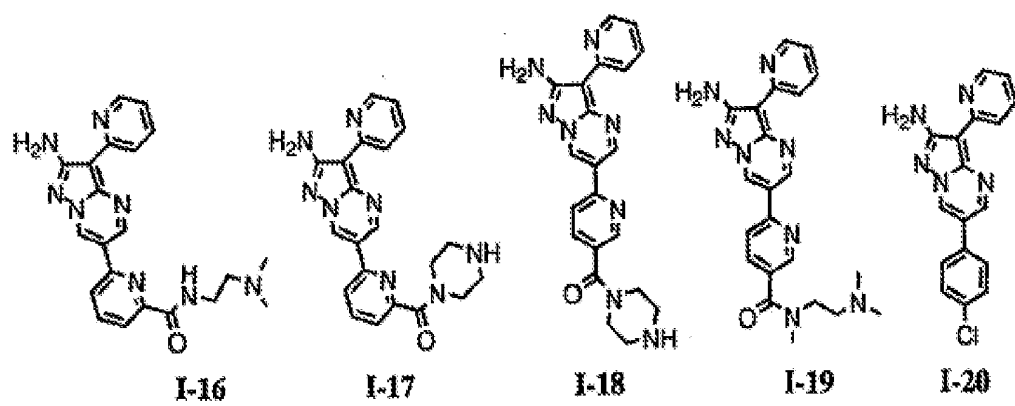
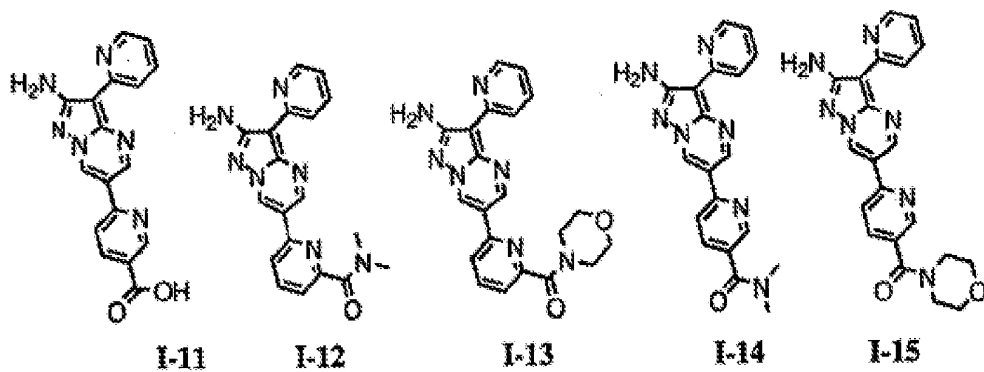
o símbolo R^6 representa halogéneo, haloalquilo(C_1-C_4), fenilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SR^6$, NO_2 , CN , $-COOR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)O-R^6$, $-NR^6SO_2-R^6$, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6SO_2N(R^6)_2$ ou alifático(C_1-C_{12}), em que até três unidades metileno da cadeia alifática podem ser facultativamente interrompidas com $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$ ou $-S-$; em que cada símbolo R^8 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R8} ; cada um dos símbolos J^Y , J^{2a} , J^U , J^{R5} , J^{R6} , J^{R8} , J' e J'' representa um grupo seleccionado independentemente entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN , NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X-(arilo(C_6-C_{10}))$, heteroarilo com 5 a 10 membros, $-X-(heteroarilo com 5 a 10 membros)$, cicloalifático(C_3-C_{10}), $-X-(cicloalifático(C_3-C_{10}))$, heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X-(heterociclilo com 5 a 10 membros)$ ou X ; o símbolo X representa um grupo alifático(C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por $-NH-$, $-NR''-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR''-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR''CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR''C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR''-$, $-NHSO_2-$, $-NR''SO_2-$, $NHC(O)NH-$, $-NR''C(O)NH-$, $-NHC(O)NR''-$, $-NR''C(O)NR''$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR''-$, $-NHNH-$, $-NHNHNR''-$, $-NR''NR''-$, $-NR''NH-$, $-NHHSO_2NH-$, $-NR''SO_2NH-$, $-NHHSO_2NR''-$, $-NR''SO_2NR''-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$ ou $-POR''-$; num arranjo quimicamente estável; em que o símbolo R'' representa H ou um grupo alifático(C_1-C_6); cada um dos símbolos J^Y , J^{2a} , J^U , J^{R5} , J^{R6} , J' e J'' é facultativa e independentemente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN , NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X-(arilo(C_6-C_{10}))$,

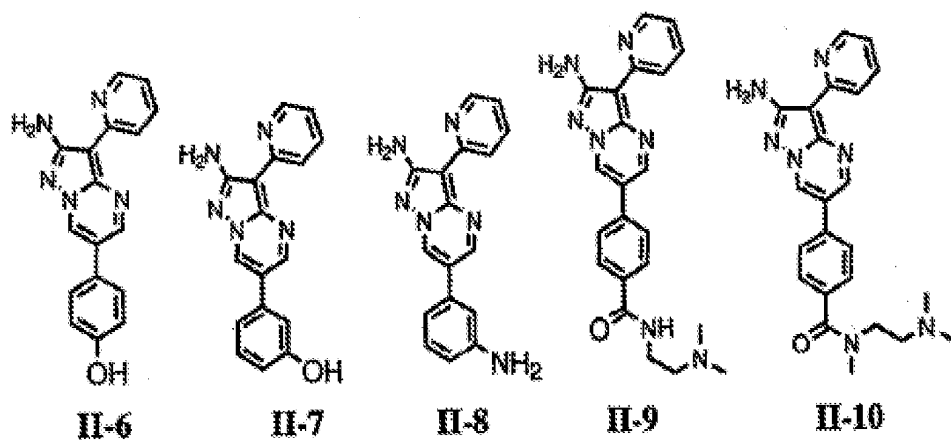
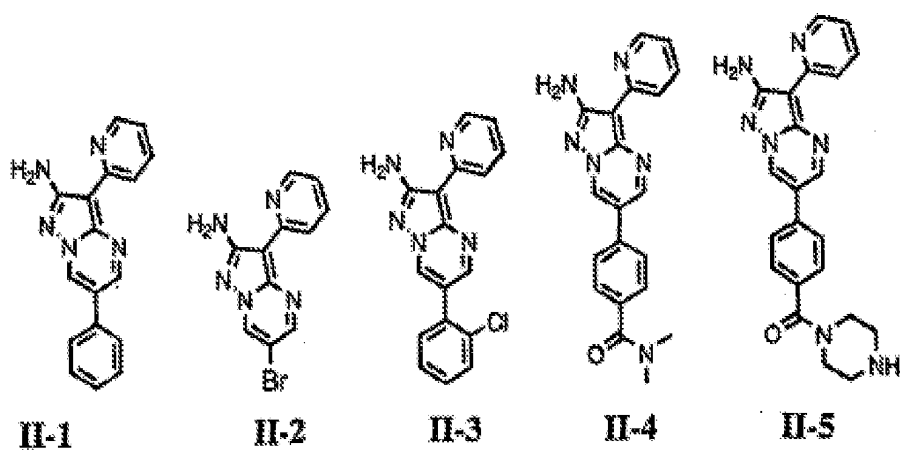
heteroarilo com 5 a 10 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X;

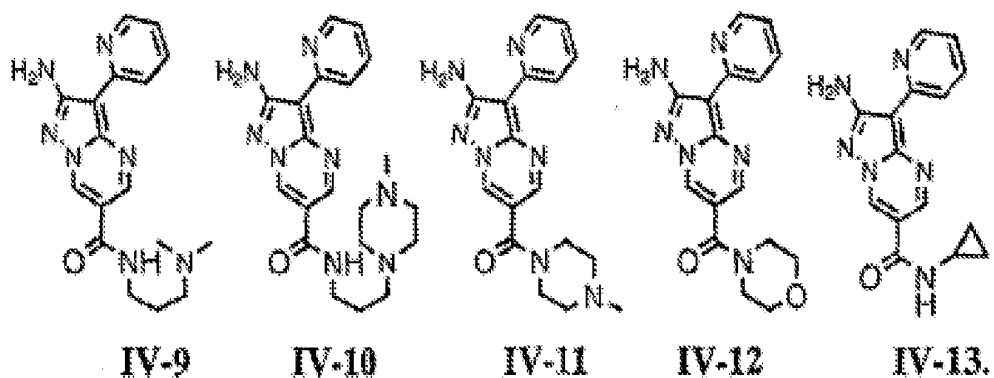
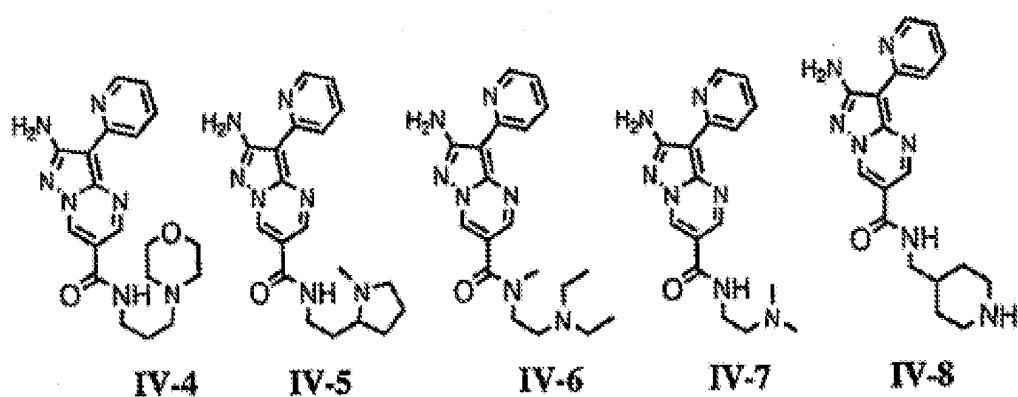
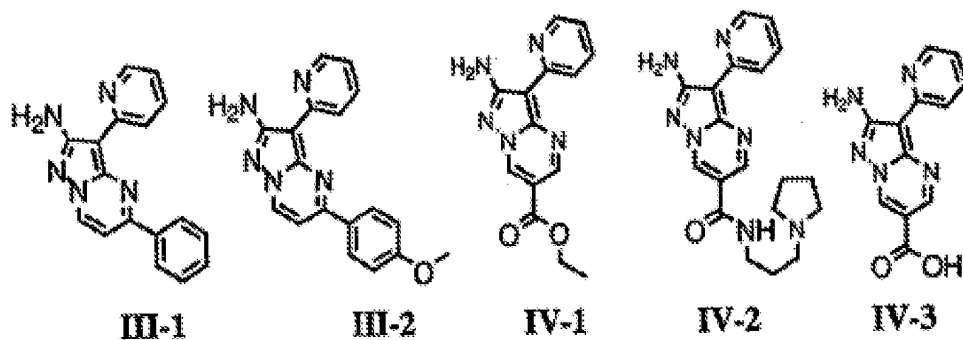
o símbolo R⁹ representa H, alifático(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)), heteroarilo com 5 a 10 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros), cicloalifático-(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X; ou então dois símbolos R⁹, considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam um heterociclilo com 5 a 10 membros, em que o referido heterociclilo é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, CN, NO₂, -COOH, -COO(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)H, SO₂H, SO₂-(alquilo(C₁-C₆)), haloalifático(C₁-C₆), NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo-(C₁-C₆)), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, haloalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)), heteroarilo com 5 a 10 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X; em que os compostos seguintes são excluídos: -3-(2-amino-5-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina-3-il)-azo-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridina, -5-fenil-3-fenilazo-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um composto seleccionado entre o conjunto seguinte:

**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10**







De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona uma composição que compreende um composto da invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. De acordo com outras variantes, a composição compreende ainda um

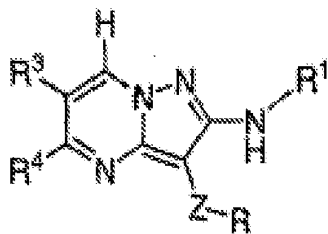
agente para o tratamento de uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa, hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente, incluindo a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

A invenção também proporciona métodos para a inibição da actividade de cinases da família Tec numa amostra biológica *in vitro*, os quais compreendem o contacto da referida amostra com um composto da invenção ou com uma composição que compreende o referido composto. De acordo com outras variantes, o método compreende a inibição da actividade de Itk. A invenção proporciona ainda a utilização de um composto da presente invenção ou de uma composição que compreende o referido composto para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença ou patologia seleccionada entre doenças auto-imunes, inflamatórias, proliferativas, hiperproliferativas ou uma doença mediada imunologicamente. De acordo com outras variantes, o tratamento compreende a administração ao referido paciente de um agente terapêutico suplementar seleccionado entre um agente para o tratamento de uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa, hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente, incluindo a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), em que o referido agente terapêutico suplementar é adequado para a doença que se pretende tratar; e em que o referido agente terapêutico suplementar é administrado em conjunto com a referida composição numa forma de dosagem individual ou então em separado relativamente à referida composição como parte de uma forma de dosagem múltipla.

De acordo com outras variantes, a doença ou distúrbio é a asma, rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica, rinite crónica, rinite das membranas, rinite sazonal,

sarcoidose, pulmão do agricultor, fibrose pulmonar, pneumonia intersticial idiopática, artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas (incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica, psoríase, esclerose sistêmica, dermatite atópica, dermatite de contacto e outras dermatites eczematosas, dermatite seborroética, líquen planus, penfigus, penfigus bolhoso, epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculites, eritemas, eosinofilias cutâneas, uveíte, alopecia, conjuntivite vernal areata, doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias associadas a comida, esclerose múltipla, arterosclerose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), lúpus eritematoso, lúpus sistêmico, eritemas, tiroidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótica, fascite eosinofílica, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary e púrpura trombocitopénica idiopática, restenose após angioplastia, tumores, arterosclerose, lúpus sistêmico eritematoso, rejeição de aloenxertos, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, rejeição de aloenxertos aguda ou crónica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele e córnea; e doença crónica de enxerto vs. hospedeiro.

A invenção proporciona um composto de fórmula estrutural I':



Fórmula I'

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que o símbolo R representa $-(C=Q)R^{2a}$, CN ou Y; em que

o símbolo Y representa um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo, monocíclico ou bicíclico, com 5 a 10 membros, em que cada símbolo Y é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^y ;

o símbolo Q representa O, NH, NR' ou S;

o símbolo R' representa alquilo(C₁-C₆) facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, alifático(C₁-C₆), NO₂, NH₂, -N(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂;

o símbolo R^{2a} representa um grupo alifático(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo com 5 a 10 membros, heterociclilo com 5 a 10 membros, OR⁵ ou N(R⁵)₂; em que cada símbolo R^{2a} é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{2a} ;

o símbolo R¹ representa H, -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)O-(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂ ou alifático(C₁-C₆); em que cada símbolo R¹ é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, haloalquilo(C₁-C₆), alifático(C₁-C₆), NO₂, NH₂, -N(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S-(alquilo(C₁-C₆)), OH ou -O(alquilo(C₁-C₆));

o símbolo Z representa uma ligação ou um grupo alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável;

cada um dos símbolos R³ e R⁴ representa independentemente H, halogéneo, alcoxi(C₁-C₆), N(R⁵)₂, CN, NO₂ ou U_m-V, em que o símbolo m representa 0 ou 1;

o símbolo V representa H, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C₃-C₁₀), heterociclilo com 5 a 10 membros ou alifático(C₁-C₁₂), em que até duas unidades da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomos seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável; o símbolo V é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes R⁸;

o símbolo U representa um cadeia alquilideno(C₁-C₁₂), em que até duas unidades metileno da cadeia são facultativa e independentemente substituídas por -NH-, -NR⁵-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR⁵-, -C(=N-CN), -NHCO-, -NR⁵CO-, -NHC(O)O-, -NR⁵C(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR⁵-, -NHSO₂-, -NR⁵SO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR⁵-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁵-, -NHNH-, -NHNHNR⁵-, -NR⁵NR⁵-, -NR⁵NH-, -NHSO₂NH-, -NR⁵SO₂NH-, -NHSO₂NR⁵-, -NR⁵SO₂NR⁵-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR⁵-; o símbolo U é facultativamente substituído com 0 a 6 substituintes J^U;

o símbolo R⁵ representa haloalquilo(C₁-C₄), -C(O)COR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, alquil(C₀-C₆)-heterociclilo, alquil(C₀-C₆)-heteroarilo, alquil(C₀-C₆)-arilo, alquil(C₀-C₆)-cicloalifático ou alifático(C₁-C₆), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por -NR^{''}-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR^{''}-, -NR^{''}CO-, -NR^{''}C(O)O-, -SO₂NR^{''}-, -NR^{''}SO₂-, -C(O)NR^{''}NR^{''}-, -NR^{''}C(O)NR^{''}-, -OC(O)NR^{''}-, -NR^{''}NR^{''}-, -NR^{''}SO₂NR^{''}-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR^{''}- num arranjo quimicamente estável; em que cada símbolo R⁵ é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R⁵}; ou dois grupos R⁵, considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J';

o símbolo R^6 representa H, alcoxi(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_4), alquil(C_0-C_6)-heterociclilo, alquil(C_0-C_6)-heteroarilo, alquil-(C_0-C_6)-arilo, alquil(C_0-C_6)-cicloalifático ou alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável; em que cada um dos símbolos R^6 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R6} ; ou dois grupos R^6 , considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J'' ;

o símbolo R^8 representa halogéneo, haloalquilo(C_1-C_4), fenilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SR^6$, NO_2 , CN , $-COOR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)O-R^6$, $-NR^6SO_2-R^6$, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6SO_2N(R^6)_2$ ou alifático(C_1-C_{12}), em que até três unidades metileno da cadeia alifática podem ser facultativamente interrompidas com $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$ ou $-S-$; em que cada símbolo R^8 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R8} ;

cada um dos símbolos J^Y , J^{2a} , J^U , J^{R5} , J^{R6} , J^{R8} , J' e J'' representa um grupo seleccionado independentemente entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN , NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X$ -(arilo(C_6-C_{10}))), heteroarilo com 5 a 10 membros, $-X$ -(heteroarilo com 5 a 10 membros), cicloalifático(C_3-C_{10}), $-X$ -(cicloalifático(C_3-C_{10}))), heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X$ -(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X ;

o símbolo X representa um grupo alifático(C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por $-NH-$, $-$

NR"-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-,
 , -C(O)NR"-, -C(=N-CN), -NHCO-, -NR"CO- -NHC(O)O-, -
 NR"C(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR"- -NHSO₂-, -NR"SO₂-, -NHC(O)NH-,
 -NR"C(O)NH-, -NHC(O)NR"-, -NR"C(O)NR", -OC(O)NH-, -
 OC(O)NR"-, -NHNH-, -NHNHNR"- -NR"NR"-, -NR"NH-, -NHSO₂NH-, -
 NR"SO₂NH-, -NHSO₂NR"-, -NR"SO₂NR"-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-
 ou -POR"-; num arranjo quimicamente estável; em que o
 símbolo R" representa H ou um grupo alifático(C₁-C₆);

cada um dos símbolos J^Y, J^{2a}, J^U, J^{R5}, J^{R6}, J' e J" é
 facultativa e independentemente substituído com 0 a 4
 substituintes seleccionados entre N(R⁹)₂, SR⁹, OR⁹, halo,
 CN, NO₂, COOR⁹, C(O)R⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, -X-CF₃, -X-SH, -X-OH,
 haloalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)),
 heteroarilo com 5 a 10 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10
 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)),
 heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a
 10 membros) ou X;

o símbolo R⁹ representa H, alifático(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-
 C₄), arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)), heteroarilo com 5 a 10
 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros),
 cicloalifático-(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)),
 heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a
 10 membros) ou X; ou então dois símbolos R⁹, considerados
 em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados,
 formam um heterociclilo com 5 a 10 membros, em que o
 referido heterociclilo é facultativamente substituído com 0
 a 4 substituintes seleccionados entre halo, CN, NO₂, -COOH,
 -COO(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)H, SO₂H, SO₂-(alquilo(C₁-C₆)),
 haloalifático(C₁-C₆), NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -
 N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo-(C₁-
 C₆)), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-
 C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-
 C₆)) ou -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, haloalquilo(C₁-C₄),
 arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)), heteroarilo com 5 a 10
 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros),

cicloalifático (C_3-C_{10}), $-X-(\text{cicloalifático}(C_3-C_{10}))$, heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X-(\text{heterociclilo com 5 a 10 membros})$ ou X ; em que os compostos seguintes são excluídos: $-3-(2\text{-amino-5-metil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{-pirimidina-3-il})\text{-azo-4,6-dimetiltieno}[2,3\text{-b}]\text{piridina}$, $-5\text{-fenil-3-fenilazo-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidina-2-ilamina}$.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', no caso de o símbolo R^4 representar H, então o símbolo R^3 representa um grupo diferente de H. De acordo com outras variantes, o símbolo R^4 representa H e o símbolo R^3 representa um grupo diferente de H. De acordo com outras variantes, o símbolo Z representa uma ligação. De acordo com outras variantes o símbolo R^1 representa H.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R representa



De acordo com outras variantes, o símbolo Q representa N ou O. De acordo com outras variantes, o símbolo R^{2a} representa OR^5 , $N(R^5)_2$ ou heterociclilo com 5 a 8 membros. De acordo com outras variantes, o grupo heterociclilo com 5 a 8 membros contém entre 1 e 2 átomos de azoto. Ainda de acordo com outras variantes, o grupo heterociclilo com 5 a 8 membros é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre alifático (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), CN, halo, OH, O-(alifático (C_1-C_6)), NH_2 , $NH-(\text{alifático}(C_1-C_6))$, $N(\text{alifático}(C_1-C_6))_2$, benzilo, $-CH_2\text{-(piridilo)}$ ou $-CH_2\text{-pirrolidinilo}$.

De acordo com algumas variantes, o símbolo R^{2a} representa $N(R^5)_2$. De acordo com outras variantes, o símbolo R^5 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre heterociclilo com 5 a 8 membros, $\text{alquil}(C_1-C_6)\text{-(heterociclilo com 5 a 8 membros)}$,

heteroarilo com 5 a 6 membros, alquil(C₁-C₆)-(heteroarilo com 5 a 6 membros), fenilo, alquil(C₁-C₆)-(fenilo), cicloalifático(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-(cicloalifático(C₃-C₁₀)) e alifático(C₁-C₆), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, ou -S- num arranjo quimicamente estável. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo R⁵ representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, -CH₂-(heteroarilo com 5 a 6 membros), fenilo, benzilo e alifático(C₁-C₆), em que até uma unidade metileno da cadeia alifática é facultativa e independentemente substituída por -NR"-, -O- ou -S- num arranjo quimicamente estável.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo J^{R5} representa halo, CN, haloalquilo(C₁-C₄) ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, benzilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, CH₂-(heteroarilo com 5 a 6 membros, CH₂-(heterociclilo com 5 a 8 membros) e alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- ou -SO₂-, num arranjo quimicamente estável. De acordo com outras variantes, o símbolo J^{R5} representa halo, CN, fenilo, benzilo, CH₂-(piridilo), CH₂-(pirrolidinilo) ou alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O- ou -S-.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R representa Y. De acordo com outras variantes, o símbolo Y representa um grupo heteroarilo ou heterociclilo facultativamente substituído com 5 a 10 membros. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo Y representa um grupo heteroarilo, facultativamente

substituído, com 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclilo, facultativamente substituído, com 5 ou 8 membros. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo Y representa um anel piridina facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J^Y . Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo Y representa um anel 2-piridina facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J^Y .

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo J^Y representa halo, CN, NO₂, haloalifático(C₁-C₆), fenilo, benzilo, heteroarilo com 5 a 6 membros, alquil(C₁-C₆)-(heteroarilo com 5 a 6 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), (alquil(C₁-C₆))-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 8 membros, alquil(C₁-C₆)-(heterociclilo com 5 a 8 membros) ou alifático(C₁-C₁₂), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- ou -SO₂- num arranjo quimicamente estável. De acordo com outras variantes, o símbolo J^Y representa halo, CN, NO₂, CF₃, alifático(C₁-C₆), fenilo, benzilo, -O-benzilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -NR(alquilo(C₁-C₆)), -O(alquilo(C₁-C₆)), -S-(alquilo(C₁-C₆)), OH, SH ou NH₂.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', cada um dos símbolos R³ e R⁴ representa independentemente um radical U_m-V. De acordo com outras variantes, o símbolo V representa H, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C₃-C₁₀) ou heterociclilo com 5 a 10 membros facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes R⁸. De acordo com outras variantes, o símbolo V representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, heteroarilo com 5 a 6 membros ou heterociclilo com 5 a 8 membros. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo V representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, pirazolilo, piridilo,

pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo V representa um grupo fenilo facultativamente substituído.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R^3 representa U_m-V ; o símbolo m representa 1 e o símbolo U representa um grupo alifático (C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por $-C(O)-$, $-C(O)NR^5-$ ou $-C(O)O-$. De acordo com outras variantes, o símbolo U representa $-C(O)NR^5-$. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo V representa um grupo fenilo facultativamente substituído ou piridilo facultativamente substituído.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R^3 representa U_m-V , o símbolo m representa zero e o símbolo V representa arilo ou heteroarilo.

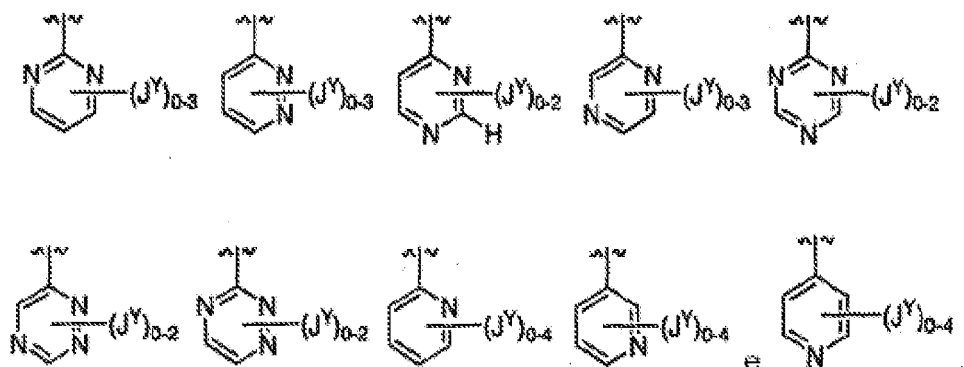
De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R^8 representa halogéneo, haloalquilo (C_1-C_4), fenilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SR^6$, NO_2 , CN , $-COOR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-NR^6SO_2-R^6$, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$ ou alifático (C_1-C_{12}), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente interrompidas com $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$ ou $-S-$. De acordo com outras variantes, o símbolo R^8 representa $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$ ou heterociclilo com 5 a 7 membros. Ainda de acordo com outras variantes, o símbolo R^8 representa $-C(O)N(R^6)_2$ ou $C(O)R^6$.

De acordo com determinadas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R^6 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre heterociclilo com 5 a 8 membros, $-(alquil(C_1-C_6))-$

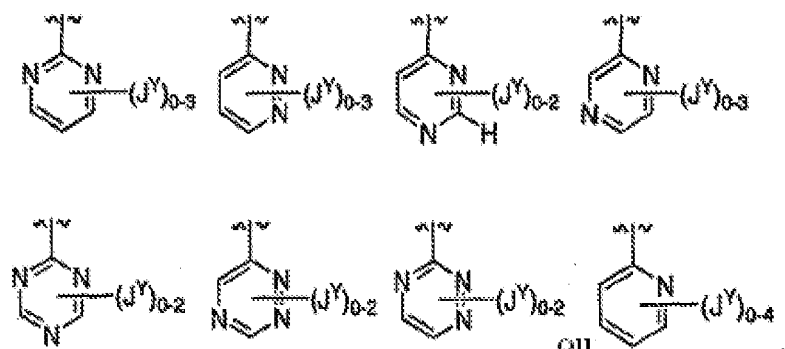
(heterociclilo com 5 a 8 membros), benzilo, $-(\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6))-(\text{heteroarilo com 5 a 8 membros})$ e alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável. De acordo com outras variantes, o símbolo R^6 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre um heterociclilo com 5 a 8 membros e um grupo alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo $\text{J}^{\text{R}6}$ representa um grupo seleccionado entre alquilo(C_1-C_6), halo, CN, OH, $-\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$ e $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$. De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo J'' representa um grupo seleccionado entre alifático(C_1-C_6), halo, CN, OH, $-\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-\text{CH}_2-(\text{heteroarilo com 5 a 6 membros})$, heterociclilo com 5 a 6 membros, $-\text{CH}_2-(\text{heterociclilo com 5 a 6 membros})$ e alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável.

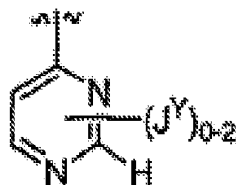
De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo Z representa uma ligação e o símbolo R representa um grupo seleccionado entre



De acordo com determinadas variantes, o símbolo R representa um grupo seleccionado entre



De acordo com outras variantes, o símbolo R representa o grupo



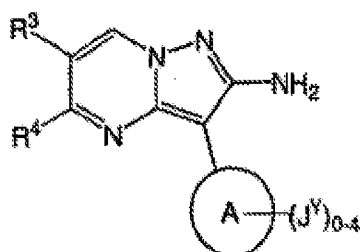
De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo J^Y representa um grupo seleccionado entre -X- (arilo(C_6-C_{10})), -X- (heteroarilo com 5 a 10 membros), -X- (cicloalifático(C_3-C_{10})), -X- (heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X. De acordo com algumas variantes, o símbolo X representa um grupo alifático(C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- ou -SO₂-. De acordo com outras variantes, o símbolo X representa um grupo alifático(C_1-C_{12}), em que pelo menos uma

unidade metileno é facultativa e independentemente substituída por $-NR''-$. Ainda de acordo com outras variantes, pelo menos um radical $-NR''-$ está ligado directamente ao radical R.

De acordo com outras variantes da fórmula estrutural I', o símbolo J^Y representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C_3-C_{10}) e heterociclilo com 5 a 10 membros. De acordo com outras variantes, o símbolo J^Y representa halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' ou $N(R'')_2$.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural I', o símbolo R representa um grupo substituído com 2 substituintes J^Y , em que um dos substituintes J^Y é seleccionado entre $-X-(\text{arilo}(C_6-C_{10}))$, $-X-(\text{heteroarilo com 5 a 10 membros})$, $-X-(\text{cicloalifático}(C_3-C_{10}))$, $-X-(\text{heterociclilo com 5 a 10 membros})$ ou X e o outro substituinte J^Y é seleccionado entre H, halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' , $N(R'')_2$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C_3-C_{10}) ou heterociclilo com 5 ou 10 membros. De acordo com outras variantes, o símbolo R representa um grupo substituído com 2 substituintes J^Y , em que um dos substituintes J^Y é seleccionado entre X e o outro substituinte J^Y é seleccionado entre H, halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' ou $N(R'')_2$.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um composto de fórmula estrutural II:

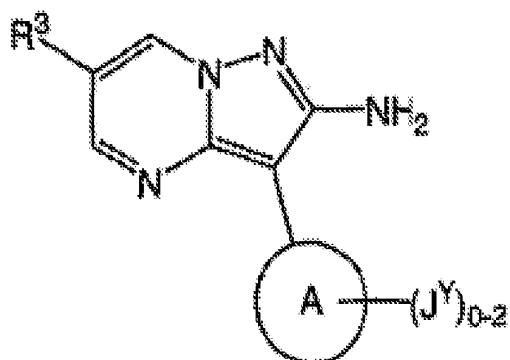


II

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o anel A é Y.

De acordo com outras variantes da fórmula estrutural II, no caso de o símbolo R^4 representar H, então o símbolo R^3 representa um grupo diferente de H. De acordo com outras variantes, o símbolo R^4 representa H e o símbolo R^3 representa um grupo diferente de H.

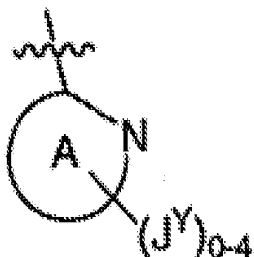
De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um composto de fórmula estrutural III:



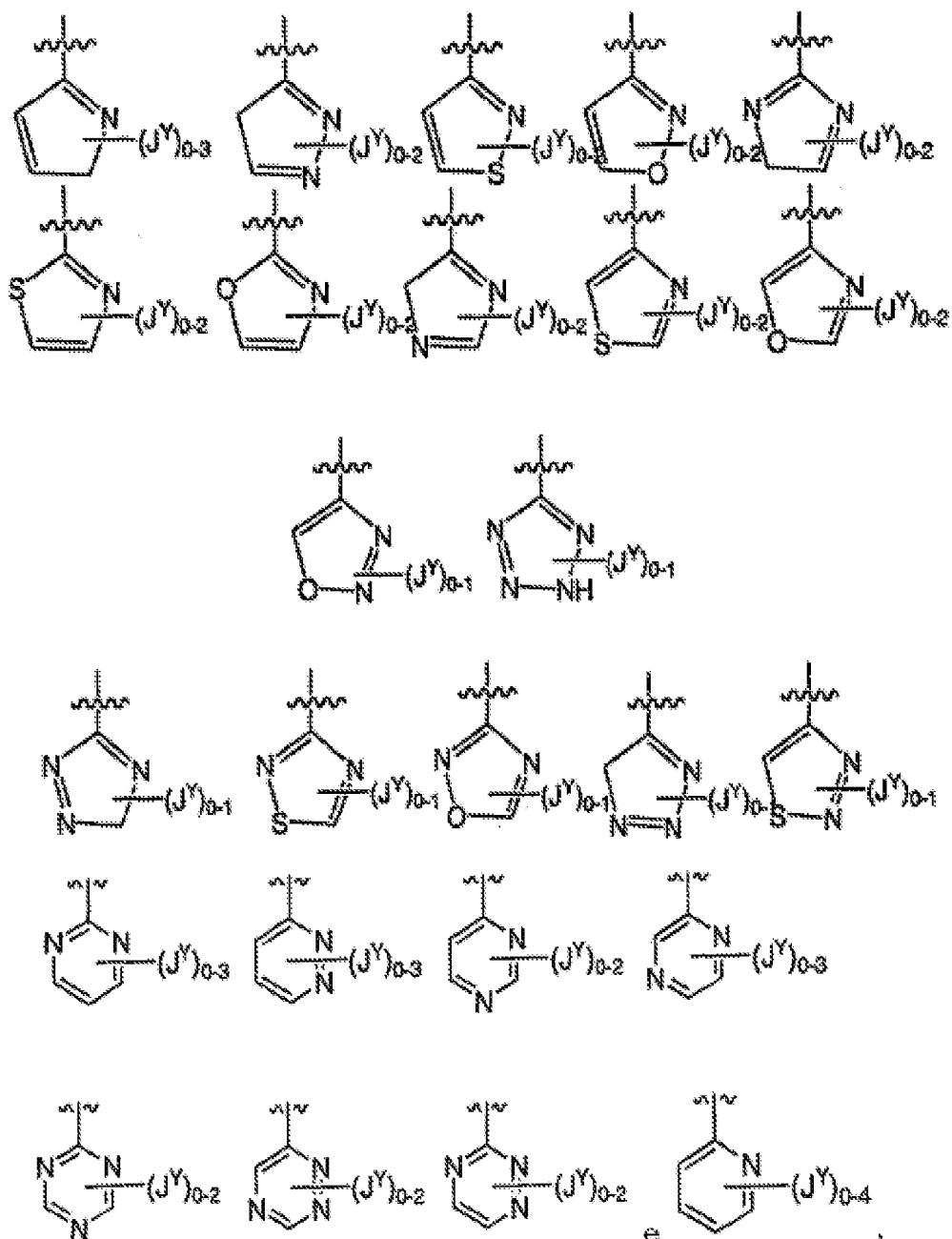
III

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o símbolo R^3 representa halogéneo, alifático (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), CN, NO_2 ou U_m-V ; o anel A representa um anel heteroarilo monocíclico com 5 a 8 membros.

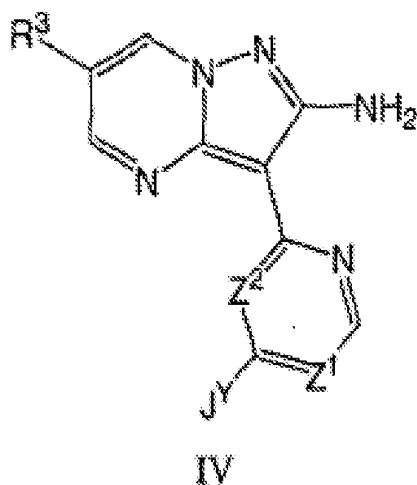
De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural III, o anel A satisfaz a fórmula estrutural



De acordo com outras variantes, o anel A satisfaz uma fórmula estrutural seleccionada entre o conjunto constituído por:



De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um composto de fórmula estrutural IV:



em que cada um dos símbolos Z^1 e Z^2 representa CH ou N e o símbolo R^3 possui as significações definidas para a fórmula estrutural III.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural IV, o símbolo Z^2 representa CH. De acordo com algumas variantes, o símbolo Z^1 representa N ou CH. De acordo com outras variantes, o símbolo Z^1 representa N e o símbolo Z^2 representa CH. De acordo com outras variantes, os símbolos Z^1 e Z^2 representam CH.

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural IV, o símbolo R^3 representa um grupo alifático (C_1-C_6). De acordo com outras variantes, o símbolo R^3 representa um grupo alquilo (C_1-C_3).

De acordo com algumas variantes da fórmula estrutural IV, o símbolo J^Y representa um grupo $-N(R^9)_2$ facultativamente substituído. De acordo com outras variantes, o símbolo J^Y representa um grupo $-NHR^9$ facultativamente substituído. De acordo com outras variantes, o símbolo J^Y representa um grupo $-N(R^9)_2$ facultativamente substituído, em que os dois substituintes R^9 formam, facultativamente, um heterociclilo facultativamente substituído com 5 a 8 membros.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um composto seleccionado a partir do quadro 5.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona uma composição que compreende um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. De acordo com outras variantes, a composição compreende um agente terapêutico suplementar seleccionado entre agentes para o tratamento de uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa ou hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente, incluindo a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um método para a inibição da actividade de cinases da família Tec num paciente ou numa amostra biológica, método esse que compreende a administração ao referido paciente, ou o contacto da referida amostra biológica com, um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto. De acordo com outras variantes, o método compreende a inibição da actividade de Itk.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um método para o tratamento ou para o alívio da gravidade de uma doença ou patologia num paciente que necessite de tal tratamento, em que a referida doença ou patologia é seleccionada entre uma doença auto-imune, inflamatório, proliferativa ou hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente, método esse que compreende a administração ao referido paciente de um composto de fórmula estrutural I', II], III ou IV, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou de uma composição que compreende o referido composto. De acordo com outras variantes, o método compreende a administração ao referido

paciente de um agente terapêutico suplementar para o tratamento de uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa ou hiperproliferativa ou de uma doença mediada imunologicamente, incluindo rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), em que o referido agente terapêutico suplementar é administrado em conjunto com a referida composições sob uma forma de dosagem individual ou então em separado da referida composição como parte de uma forma de dosagem múltipla.

De acordo com algumas variantes, a doença ou distúrbio que se pretende tratar é asma, rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica, rinite crónica, rinite das membranas, rinite sazonal, sarcoidose, pulmão do agricultor, fibrose pulmonar, pneumonia intersticial idiopática, artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas (incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerose sistémica, psoríase, esclerose sistémica, dermatite atópica, dermatite de contacto e outras dermatites eczematosas, dermatite seborroética, líquen planus, penfigus, penfigus bolhoso, epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculites, eritemas, eosinofilias cutâneas, uveíte, alopecia, conjuntivite vernal areata, doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias associadas a comida, esclerose múltipla, arterosclerose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), lúpus eritematoso, lúpus sistémico, eritemas, tiroidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótica, fascite eosinofílica, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary e púrpura trombocitopénica idiopática, restenose após angioplastia, tumores, arterosclerose, lúpus sistémico eritematoso, rejeição de aloenxertos, incluindo, mas sem

que isso constitua qualquer limitação, rejeição de aloenxertos aguda ou crónica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele e córnea; e doença crónica de enxerto vs. hospedeiro.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para a inibição da actividade de cinase C-Met num paciente ou numa amostra biológica.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de um cancro a um paciente que necessite de tal tratamento. De acordo com outras variantes, o tratamento compreende ainda a administração ao referido paciente de um agente quimioterapêutico, em que o agente quimioterapêutico é administrado em conjunto com a referida composição sob uma forma de dosagem individual ou então em separado da referida composição como parte de uma forma de dosagem múltipla.

De acordo com outras variantes, o cancro é o cancro renal. De acordo com outras variantes, o cancro é seleccionado entre um glioblastoma, um carcinoma gástrico ou um cancro seleccionado entre cancro do cólon, da mama, da próstata, do cérebro, do fígado, pancreático ou do pulmão. De acordo com outras variantes, o cancro é um carcinoma gástrico. De acordo com outra variantes, o cancro é um glioblastoma ou um cancro seleccionado entre o cancro da mama, do cólon ou do fígado.

De acordo com outras variantes, a invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para inibir ou reduzir a gravidade de metástases tumorais num paciente que necessite de tal tratamento.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona um método para a inibição da actividade de cinase Aurora numa amostra biológica *in vivo*, método esse que compreende fazer contactar a referida amostra biológica com um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto.

De acordo com algumas variantes, a invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula estrutural I', II, III ou IV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma ou de um cancro seleccionado entre o cancro do cólon, da mama, gástrico, do ovário, do colo do útero, do pulmão, do sistema nervoso central (SNC), renal, da próstata, da bexiga ou pancreático, a um paciente que necessite de tal tratamento.

Os compostos da presente invenção abrangem os compostos descritos antes, os quais são ainda ilustrados pelas classes, subclasses e espécies aqui descritas. Tal como aqui utilizado, deverão ser utilizadas as seguintes definições salvo quando indicado de outro modo. Para o propósito da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a tabela periódica dos elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed.. Além disso, os princípios gerais de química

orgânica encontram-se descritos nas obras "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Tal como aqui descrito, os compostos da invenção podem ser facultativamente substituídos com um ou vários substituintes, tal como ilustrado antes, ou como exemplificado pelas classes, subclasses e espécies particulares da invenção. Faz-se observar que a expressão "facultativamente substituído" é utilizada de um modo permutável com a expressão "substituído ou insubstituído". De um modo geral, o termo "substituído", quer seja precedido pelo termo "facultativo" ou não, designa a substituição de radicais hidrogénio numa determinada estrutura com um radical de um substituinte especificado. Salvo quando indicado de outro modo, um grupo facultativamente substituído pode possuir um substituinte em cada posição substituível do grupo, e, no caso de existir mais do que uma posição para qualquer estrutura que possa ser substituída com mais do que um substituinte seleccionado entre um grupo especificado, então o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. De preferência, as combinações de substituintes previstas pela presente invenção são aquelas que dão origem à formação de compostos quimicamente estáveis ou preparáveis. O termo "estável", tal como aqui utilizado, designa os compostos que não são praticamente alterados quando submetidos às condições que permitem a sua preparação, detecção e, de preferência, recuperação, purificação e utilização para um ou para diversos fins aqui descritos. De acordo com algumas variantes, um composto quimicamente estável ou preparável é aquele que não é praticamente alterado quando mantido a uma temperatura de 40°C ou

inferior, na ausência de humidade ou de outras condições químicas de reacção, pelo menos durante uma semana.

A expressão "facultativamente interrompido" designa a substituição de um átomo da cadeia alquilideno por um outro átomo. Salvo quando especificado de outro modo, o segundo átomo pode substituir o primeiro átomo em qualquer posição, incluindo átomos terminais. Por exemplo, uma cadeia alquilo(C₁-C₃) pode ser facultativamente interrompida com -O- para formar -OCH₂CH₃, CH₂-OCH₃ ou CH₂CH₂OH. Salvo quando indicado de outro modo, os grupos terminais estão ligados a um átomo de hidrogénio no lado terminal.

O termo "alifático" ou "grupo alifático", tal como aqui utilizado, designa uma cadeia hidrocarboneto, linear (v.g., não ramificada) ou ramificada, substituída ou insubstituída que está completamente saturada ou que contém uma ou várias unidades de não saturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico que está completamente saturado ou que contém uma ou várias unidades de não saturação, o qual é não aromático (também designado aqui por "carbociclo", "cicloalifático" ou "cicloalquilo") que possui um local único de ligação à parte restante da molécula. Salvo quando indicado de outro modo, os grupos alifáticos contêm entre 1 e 20 átomos de carbono alifáticos. De acordo com algumas variantes, os grupos alifáticos contêm entre 1 e 10 átomos de carbono alifáticos. De acordo com outras variantes, os grupos alifáticos contêm entre 1 e 8 átomos de carbono alifáticos. Ainda de acordo com outras variantes, os grupos alifáticos contêm entre 1 e 6 átomos de carbono alifáticos e ainda de acordo com outras variantes os grupos alifáticos contêm entre 1 e 4 átomos de carbono alifáticos. De acordo com algumas variantes, o termo "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquilo") designa um hidrocarboneto(C₃-C₈) monocíclico ou um hidrocarboneto(C₈-C₁₂) bicíclico que está completamente saturado ou então

contém uma ou várias unidades de insaturação, os quais são não aromáticos e possuem um local único de ligação à parte restante da molécula, na qual qualquer anel individual no referido sistema bicíclico de anéis possui entre 3 e 7 membros. Como grupo alifáticos adequados refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, grupos alquilo, alcenilo ou alquinilo, de cadeia linear ou ramificada, substituídos ou não substituídos, e seus híbridos, tais como (cicloalquil)-alquilo, (cicloalcenil)-alquilo ou (cicloalquil)-alcenilo.

O termo "heteroalifático", tal como aqui utilizado, designa grupos alifáticos em que um ou dois átomos de carbono são independentemente substituídos por um ou mais átomos de oxigénio, enxofre, azoto, fósforo ou silício. Os grupos heteroalifáticos podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e incluem os grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico".

O termo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico", tal como aqui utilizado, designa sistemas de anéis não aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos em que um ou vários dos membros dos anéis são um heteroátomo independentemente seleccionado. De acordo com algumas variantes, o grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico" possui entre três e catorze membros do anel, em que um ou vários membros do anel são um heteroátomos seleccionado independentemente entre oxigénio, enxofre, azoto ou fósforo, e cada anel no sistema possui entre 3 e 7 membros do anel.

O termo "heteroátomo" designa um ou vários átomos de oxigénio, enxofre, azoto, fósforo ou silício (incluindo qualquer forma oxidada de azoto, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer azoto básico ou qualquer azoto substituível de um anel heterocíclico, por

exemplo, N (tal como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolili), NH (tal como em pirrolidinilo) ou NR^+ (tal como em pirrolidinilo substituído em N).

O termo "não saturado", tal como aqui utilizado, designa que o radical possui uma ou várias unidades de insaturação.

O termo "alcoxi" ou "tioalquilo", tal como aqui utilizado, designa um grupo alquilo, tal como definido antes, ligado ao átomo de carbono da cadeia principal através de um átomo de oxigénio ("alcoxi") ou de um átomo de enxofre ("tioalquilo").

Os termos "haloalquilo", "haloalcenilo" e "haloalcoxi" designam um grupo alquilo, alcenilo ou alcoxi, consoante o caso, substituído com um ou vários átomos de halogéneo. O termo "halogéneo" designa um átomo de F, Cl, Br ou I.

O termo "arilo, por si só ou como parte de um radical maior, tal como em "aralquilo", "aralcoxi" ou "ariloxialquilo", designa sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos que possuem um total de cinco a catorze membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém entre 3 e 7 membros no anel. O termo "arilo" pode ser utilizado independentemente com o termo "anel arilo".

O termo "heteroarilo", utilizado por si só ou como parte de um radical maior, tal como em "heteroaralquilo" ou "heteroarilalcoxi", designa sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos que possuem um total de cinco a catorze membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático, em que pelo menos um anel no sistema contém um ou vários heteroátomos e em que cada anel no sistema contém entre 3 e 7 membros no anel. O termo "heteroarilo" pode ser utilizado independentemente com o termo "anel heteroarilo" ou com o termo "heteroaromático".

Um grupo arilo (incluindo um grupo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo e semelhantes) ou heteroarilo

(incluindo um grupo heteroaralquilo e heteroarilalcoxi e semelhantes) pode conter um ou vários substituintes. Como substituintes no átomo de carbono não saturado de um grupo arilo ou heteroarilo refere-se os seleccionados entre: R° ; $-\text{OR}^\circ$; $-\text{SR}^\circ$; 1,2-metilenodioxi; 1,2-etilenodioxo; fenilo (Ph) facultativamente substituído com R° ; $-\text{O(Ph)}$ facultativamente substituído com R° ; $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$, facultativamente substituído com R° ; $-\text{CH=CH(Ph)}$, facultativamente substituído com R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N(R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C(S)R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C(O)N(R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C(S)N(R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C(O)N(R}^\circ)_2$, $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C(O)C(O)R}^\circ$; $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{C(S)R}^\circ$; $-\text{C(O)N(R}^\circ)_2$; $-\text{C(S)N(R}^\circ)_2$; $-\text{OC(O)N(R}^\circ)_2$; $-\text{OC(O)R}^\circ$; $-\text{C(O)N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C(NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$; $-\text{S(O)}_3\text{R}^\circ$; $-\text{SO}_2\text{N(R}^\circ)_2$; $-\text{S(O)R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N(R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C(=NH)-N(R}^\circ)_2$ ou $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC(O)R}^\circ$, em que cada substituinte R° é independentemente seleccionado entre hidrogénio, alifático($\text{C}_1\text{-C}_6$) facultativamente substituído, um anel heteroarilo ou heterocíclico com 5 ou 6 membros não substituído, fenilo, $-\text{O(Ph)}$ ou $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, ou, apesar da definição apresentada antes, duas ocorrências independentes de R° , no mesmo substituinte ou em substituintes diferentes, consideradas em conjunto com os átomos aos quais cada grupo R° se encontra ligado, formam um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo com 5 a 8 membros que possui entre 0 e 3 heteroátomos seleccionados independentemente entre azoto, oxigénio ou enxofre. Como substituintes facultativos no grupo alifático de R° refere-se os seleccionados entre NH_2 , $\text{NH(alifático(C}_1\text{-C}_4))$, $\text{N(alifático(C}_1\text{-C}_4))_2$, halogénio, alifático($\text{C}_1\text{-C}_4$), OH , $\text{O(alifático(C}_1\text{-C}_4))$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático(C}_1\text{-C}_4))$, $\text{O(haloalifático(C}_1\text{-C}_4))$ ou halo-alifático($\text{C}_1\text{-C}_4$), em que cada grupo alifático($\text{C}_1\text{-C}_4$) de R° é não substituído.

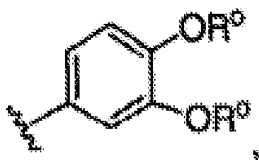
Um grupo alifático ou heteroalifático ou um anel heterocíclico não aromático pode conter um ou vários

substituintes. Como substituintes adequados para o átomo de carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático ou de um anel heterocíclico não aromático refere-se os seleccionados a partir da listagem apresentada antes para o carbono insaturado de um grupo arilo ou heteroarilo e também os seguintes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alquilo})$, $=NNHSO_2(\text{alquilo})$ ou $=NR^*$, em que cada radical R^* é seleccionado independentemente entre hidrogénio ou um grupo alifático (C_1-C_6) facultativamente substituído. Como substituintes óptimos no grupo alifático do radical R^* refere-se os seleccionados entre NH_2 , $NH(\text{alifático}(C_1-C_4))$, $N(\text{alifático}(C_1-C_4))_2$, halogéneo, alifático (C_1-C_4), OH , $O(\text{alifático}(C_1-C_4))$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(\text{alifático}(C_1-C_4))$, $O(\text{halo-alifático}(C_1-C_4))$ ou halo-alifático (C_1-C_4), em que cada um dos grupos alifáticos supramencionados do radical R^* é não substituído.

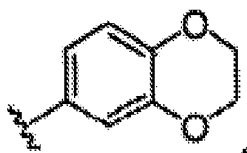
Como substituintes óptimos no azoto de um anel heterocíclico não aromático refere-se os seleccionados entre $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ ou $-NR^+SO_2R^+$; em que o radical R^+ representa hidrogénio, um grupo alifático (C_1-C_6) facultativamente substituído, fenilo facultativamente substituído, $-O(Ph)$ facultativamente substituído, $-CH_2(Ph)$ facultativamente substituído, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ facultativamente substituído; $-CH=CH(Ph)$ facultativamente substituído; ou um heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente substituído ou um anel heterocíclico com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente entre oxigénio, azoto ou enxofre, ou, apesar da definição anterior, se existirem duas ocorrências independentes do radical R^+ , no mesmo substituinte ou em substituintes diferentes, então considerados em conjunto com os átomos aos quais cada radical R^+ se encontra ligado, formam um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo com 5 ou 8 membros ou um anel cicloalquilo com 3 a 8 membros que

Tal como descrito mais minuciosamente anteriormente, de acordo com algumas variantes, duas ocorrências independentes do radical R° (ou R^+ , ou de qualquer outra variável semelhante aqui definida), consideradas em conjunto com os átomos aos quais cada variável está ligada, formam um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo com 5 a 8 membros ou um anel cicloalquilo com 3 a 8 membros que possui entre 0 e 3 heteroátomos seleccionados independentemente entre azoto, oxigénio ou enxofre. Como exemplos de anéis formados quando duas ocorrências independentes do radical R° (ou R^+ ou de qualquer outra variável semelhante aqui definida) quando estas são consideradas em conjunto com os átomos aos quais cada variável se encontra ligada refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, os seguintes: a) duas ocorrências do radical R° (ou de R^+ ou de qualquer outra variável semelhante aqui definida) que se encontram ligadas

ao mesmo átomo e são consideradas em conjunto com esse átomo para formar um anel, por exemplo, $N(R^\circ)_2$, em que as duas ocorrências do radical R° são consideradas em conjunto com o átomo de azoto para formar um grupo piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo ou morfolina-4-ilo; e b) duas ocorrências do radical R° (ou de R^+ ou de qualquer outra variável semelhante aqui definida) que se encontram ligadas a átomos diferentes e são consideradas em conjunto com esses átomos para formar um anel, por exemplo, em que o grupo fenilo é substituído por essas duas ocorrências do radical OR°



essas duas ocorrência de R° são consideradas em conjunto com os átomos de oxigénio aos quais se encontram ligadas para formar um anel fundido com 6 membros que contém oxigénio:



Faz-se observar que é possível formar diversos outros anéis no caso de duas ocorrências independentes do radical R° (ou R^+ ou de qualquer outra variável semelhante aqui definida) serem considerados em conjunto com os átomos aos quais cada variável está ligada e que os exemplos descritos antes não deverão ser considerados limitativos.

Tal como aqui descrito, uma ligação traçada a partir de um substituinte para o centro de um anel num sistema de anéis múltiplos (conforme a seguir ilustrado) representa a substituição do substituinte em qualquer posição substituível em qualquer anel do sistema múltiplo de anéis. Por exemplo, a figura a representa uma substituição

possível em qualquer uma das posições ilustradas na figura b.

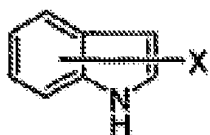


FIGURA a

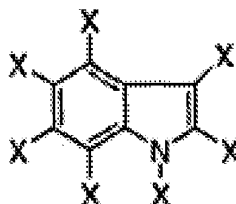


FIGURA b

Tal também se aplica a sistemas múltiplos de anéis fundidos com sistemas de anéis facultativos (os quais seriam representados por linhas a tracejado). Por exemplo, na figura c, o símbolo X representa um substituinte facultativo do anel A e do anel B.



FIGURA c

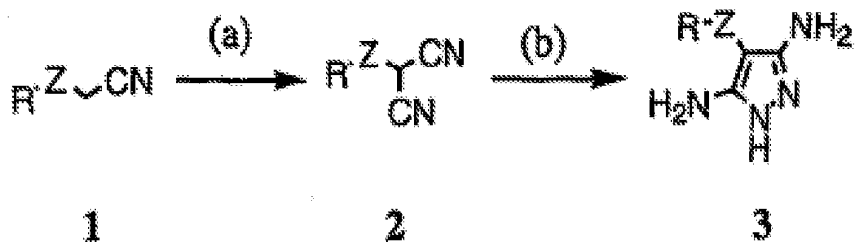
No entanto, se dois anéis num sistema múltiplo de anéis possuírem substituintes diferentes desenhados a partir do centro de cada anel, então, salvo quando indicado de outro modo, cada substituinte apenas representa uma substituição no anel ao qual está ligado. Por exemplo, na figura d, o símbolo Y representa um substituinte facultativo apenas para o anel A e o símbolo X representa um substituinte facultativo apenas para o anel B.



FIGURA d

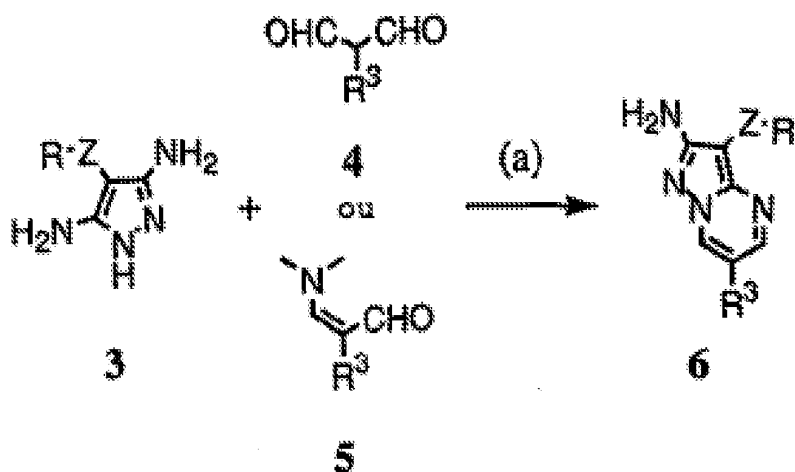
Salvo quando indicado de outro modo, as estruturas aqui ilustradas pretendem incluir todas as formas isoméricas (v.g., enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, os isómeros (Z) e (E) de ligações duplas e os isómeros conformacionais (Z) e (E). Assim, estão abrangidos no âmbito da invenção os isómeros estereoquímicos individuais, bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos. Salvo quando indicado de outro modo, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção pertencem ao âmbito da invenção. Além disso, salvo quando indicado de outro modo, as estruturas aqui ilustradas também pretendem incluir os compostos que diferem apenas na presença de um ou vários átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que satisfazem as estruturas presentes com a exceção da substituição de hidrogénio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido, ^{13}C ou ^{14}C , também pertencem ao âmbito da presente invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas ou sondas analíticas em ensaios biológicos.

De um modo geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos pelos especialistas na matéria para compostos análogos, conforme ilustrado pelo esquema geral e pelos exemplos seguintes.

Esquema 1

Reagentes e condições: (a) i) LDA, tolueno, ii) o-ClC₄H₆CH₂SCN, tolueno, 2 horas; (b) N₂H₄-H₂O, EtOH, refluxo, 16 horas.

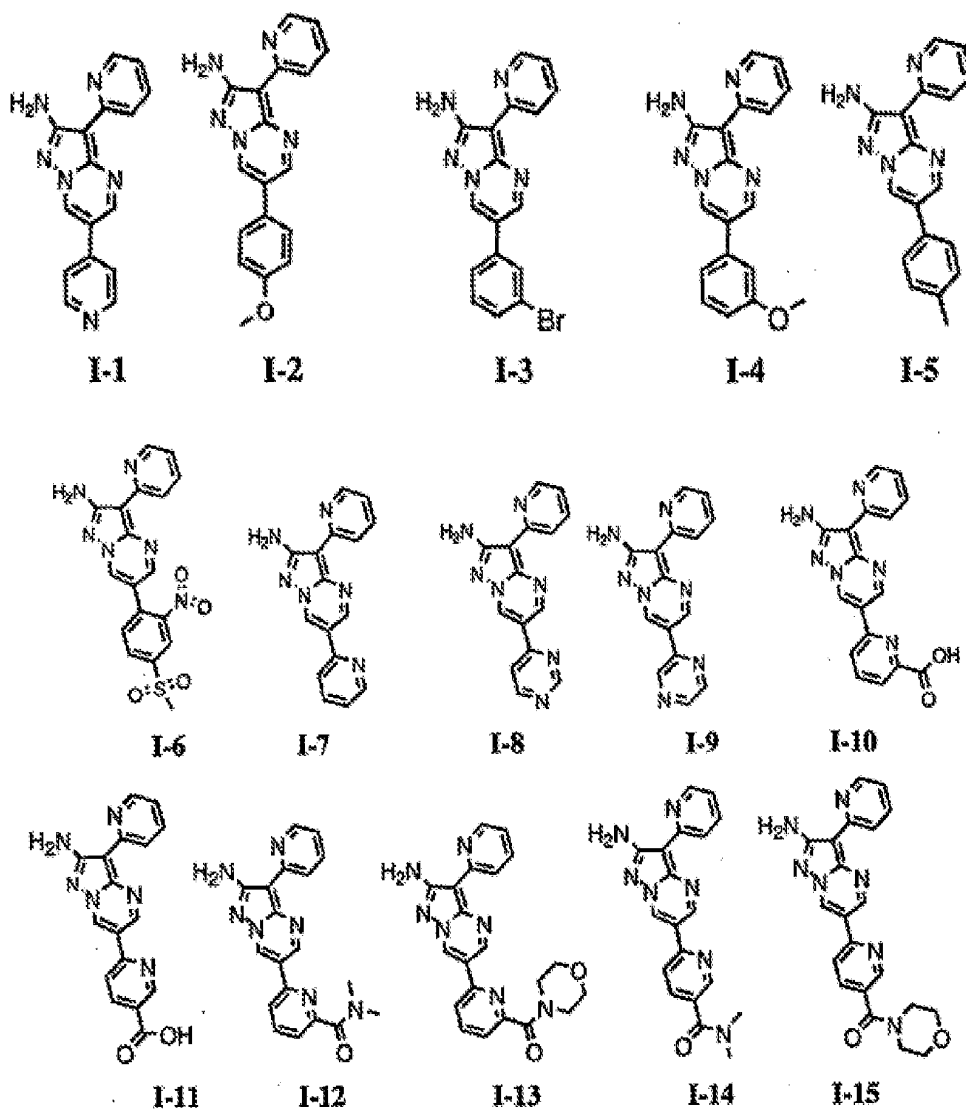
O esquema I ilustra uma via sintética geral utilizada para a preparação dos compostos **3** da presente invenção, em que os símbolos R e Z possuem as significações aqui definidas. Os intermediários **2** podem ser preparados por métodos praticamente idênticos aos descritos na literatura por Davis e Cava, J. Org. Chem. 1983, 48, 2774. A ciclização de malononitrilo **2** com hidrato de hidrazina proporciona os diamino-pirazóis **3** desejados.

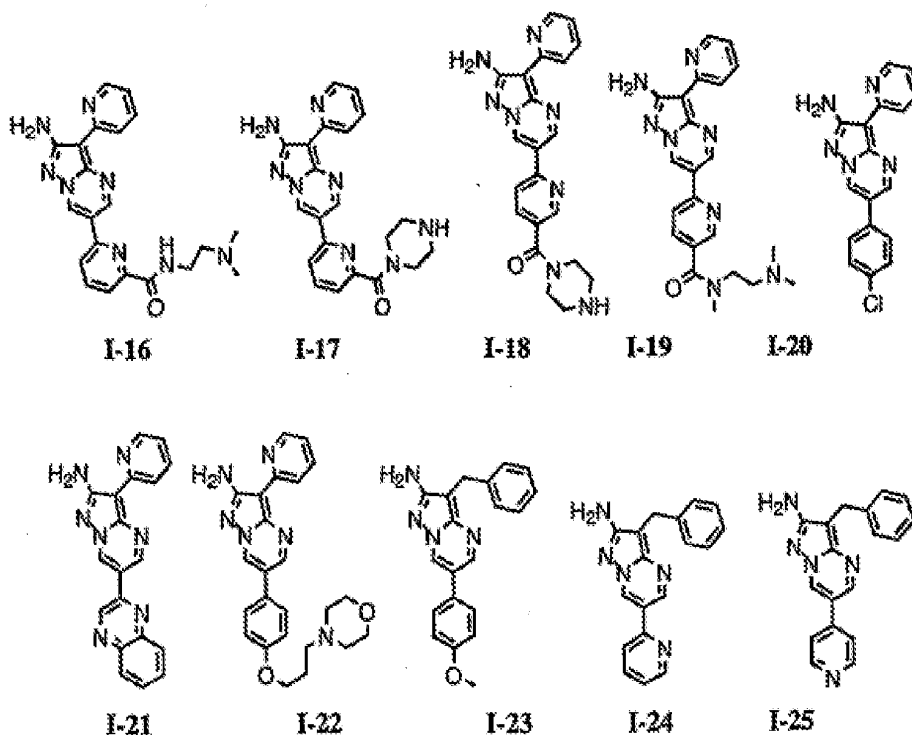
Esquema II

Reagentes e condições: (a) EtOH (no caso do composto 4), ¹PrOH (no caso do composto 5), AcOH cat., irradiação de microondas, 180°C, 15 minutos.

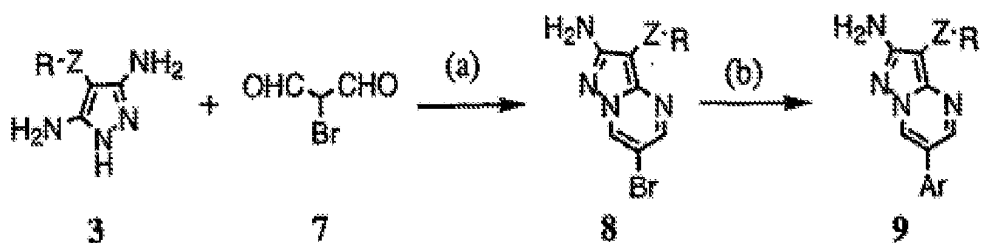
O esquema II anterior mostra uma via sintética geral que é utilizada para a preparação dos compostos **6** da presente invenção, em que os símbolos Z, R e R³ possuem as significações aqui definidas. As pirazolo[1,5-a]pirimidinas **6** são preparadas por ciclização com o auxílio de microondas de diamino-pirazóis **3** com um malonaldeído **4**, comercialmente disponível, ou um seu equivalente **5**. O derivado **5** pode ser preparado de acordo com os métodos descritos por Coppola, et al, J. Het. Chem. 1974, 44, 51.

O quadro 1 seguinte ilustra exemplos de compostos preparados de acordo com os métodos gerais descritos nos esquemas I e II.

Quadro 1



Esquema III



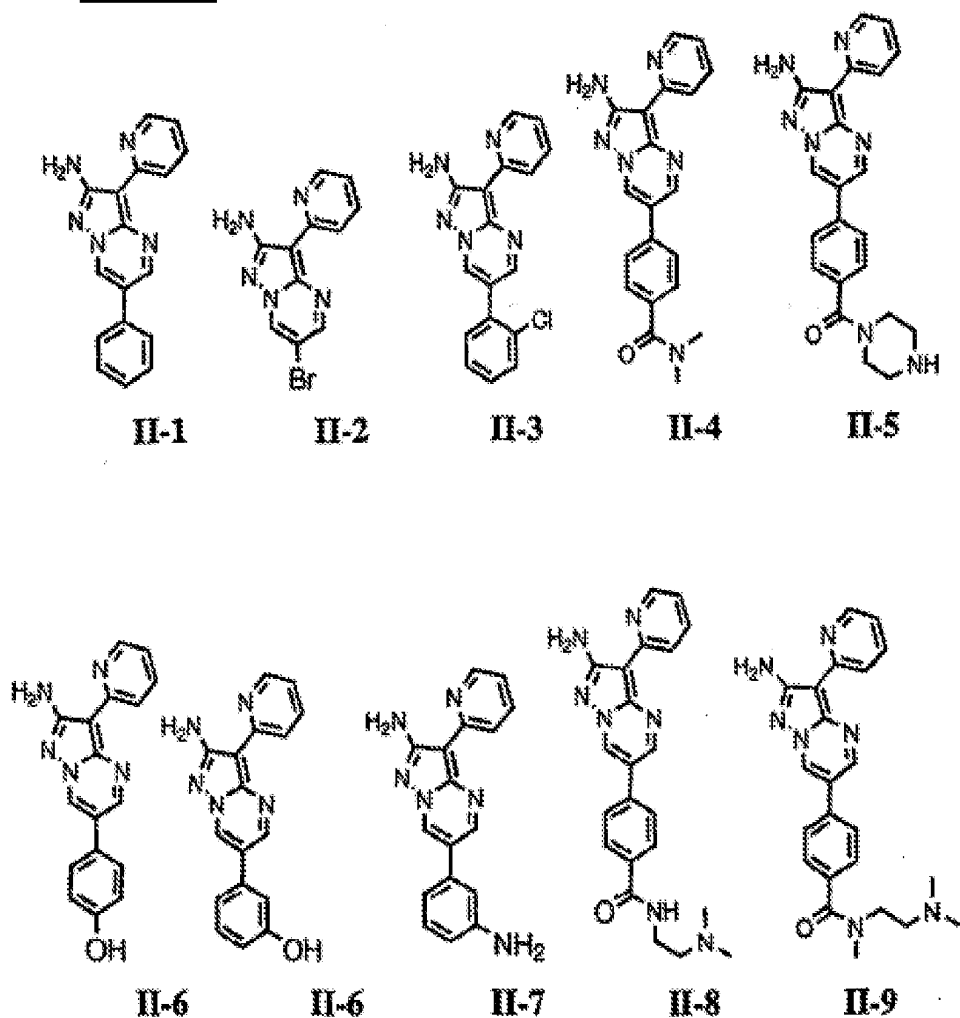
Reagente e condições: (a) EtOH, AcOH cat., refluxo, 3 horas; (b) ArB(OH)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Na₂CO₃ 2 M, irradiação de microondas, 120°C, 20 minutos.

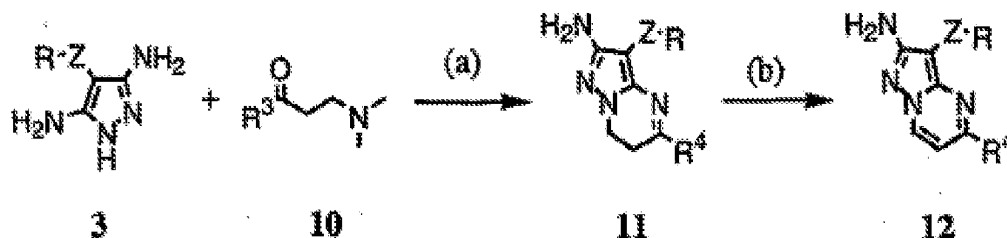
O esquema III anterior mostra uma via sintética geral utilizada para a preparação de compostos **9** da presente invenção, em que os símbolos Z, R e Ar possuem as significações aqui definidas. As pirazolo[1,5-a]pirimidinas **8** são preparadas por ciclização de diamino-pirazóis **3** com

2-bromo-malonaldeído **7**, comercialmente disponível. Por último, é possível formar os derivados ligados a biarilo **9** por meio do tratamento de brometos **8** com o derivado de ácido borónico desejado na presença de paládio(0), como catalisador, utilizando os métodos de acoplamento de Suzuki com o auxílio de microondas, os quais são bem conhecidos na especialidade. A reacção é acessível para diversos ácidos aril-borónicos ou heteroaril-borónicos substituídos.

O quadro 2 seguinte ilustra exemplos de compostos preparados em conformidade com os métodos gerais descritos no esquema III.

Quadro 2

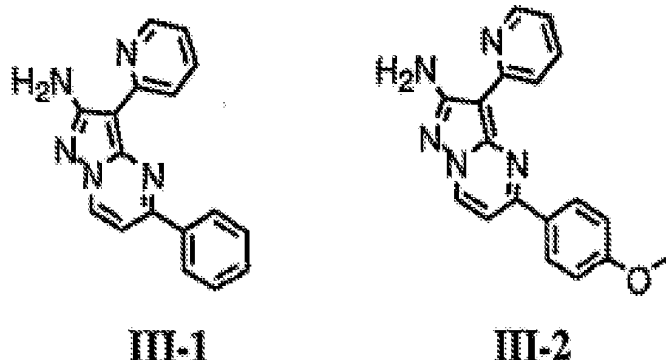
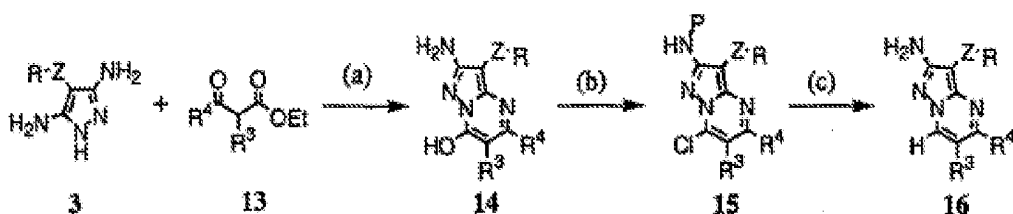


Esquema IV

Reagente e condições: (a) DMF, 160°C, 10 horas; (b) DDQ, 1,4-dioxano, refluxo, 2 a 3 horas.

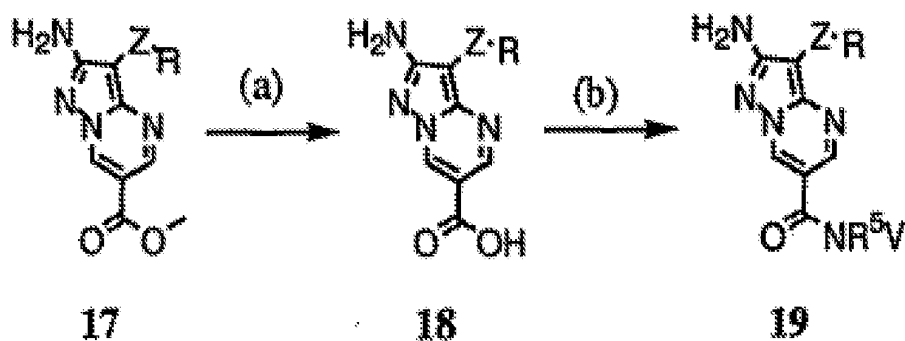
O esquema IV anterior mostra uma via sintética geral utilizada para a preparação dos compostos **12** da presente invenção, em que os símbolos Z, R e R⁴ possuem as significações aqui definidas. Foi possível obter a ciclização de diamino-pirazóis **3** na presença de β-dimetilaminocetonas **10** por meio de métodos praticamente idênticos aos descritos na literatura por Elnagdi e Erian, Bull. Chem. Soc. Jpn 1990, 63, 1854. A reacção é acessível para diversos diamino-pirazóis **3** e β-dimetilaminocetonas **10**. Os intermediários **11** são oxidados com DDQ, de acordo com o passo (b) do esquema IV.

O quadro 3 seguinte mostra exemplos de compostos preparados de acordo com os métodos gerais descritos no esquema IV.

Quadro 3**Esquema V**

Reagente e condições: (a) AcOH, refluxo; (b) i) Condições de protecção, ii) POCl₃, 90°C; (c) i) H₂, Pd/C, NaOAc, EtOH, ii) Condições de desprotecção.

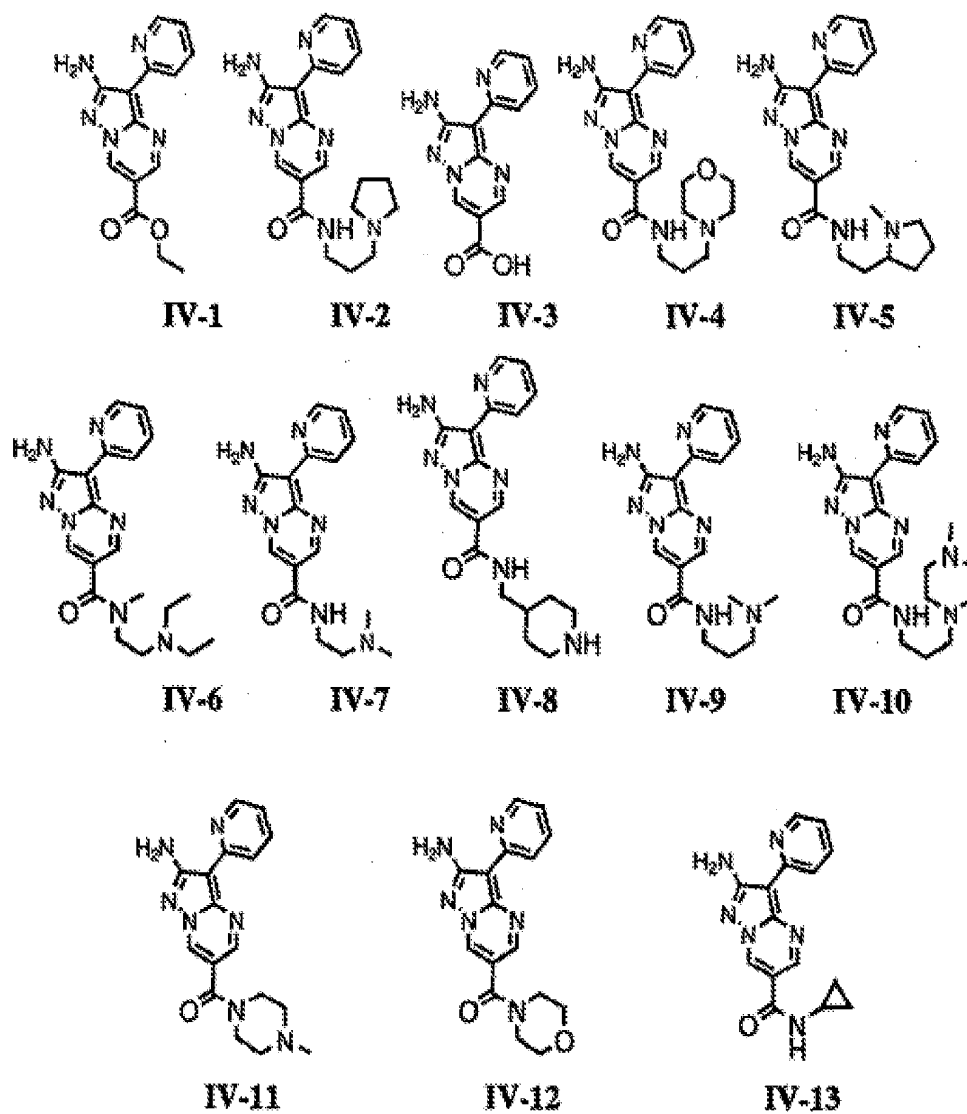
O esquema V anterior mostra uma via sintética geral utilizada para a preparação dos compostos **16** da presente invenção, em que os símbolos Z, R, R³ e R⁴ possuem as significações aqui definidas. O intermediário **14** pode ser preparado pelos métodos descritos por Sofon, et al, Pharmazie 1994, 49, 482 e por Ram, et al, Indian J. Chem. Sect. B 1995, 34, 514. Após a protecção das amins de fórmula estrutural **14**, é possível obter os derivados **15** por meio de um método bem conhecido pelos especialistas na matéria. Por último, efectua-se a redução dos derivados de cloro **15** de acordo com o passo (c) i) do esquema V e efectua-se a desprotecção da amina para se obter os compostos de fórmula estrutural **16**.

Esquema VI

Reagente e condições: (a) NaOH 1 N, MeOH; (b) EDC, HOBT, DCM/DMF, HNR^5V .

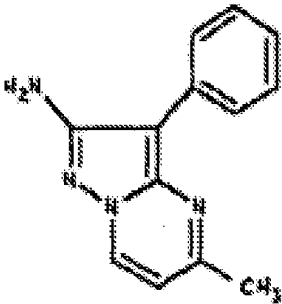
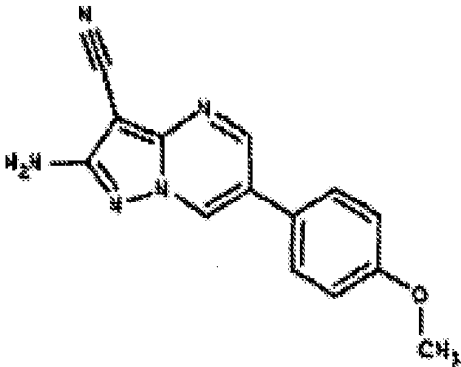
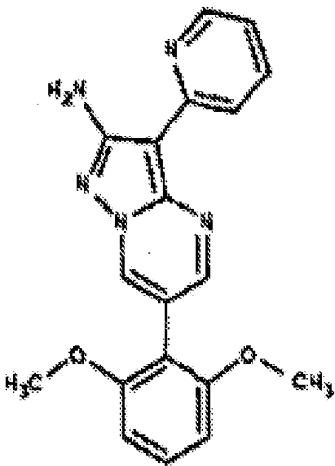
O esquema VI anterior mostra um método geral para a preparação dos compostos de fórmula estrutural **19** da presente invenção, em que os símbolos Z, R, R^5 e V possuem as significações aqui definidas. Todos os passos anteriores são bem conhecidos pelos especialistas na matéria.

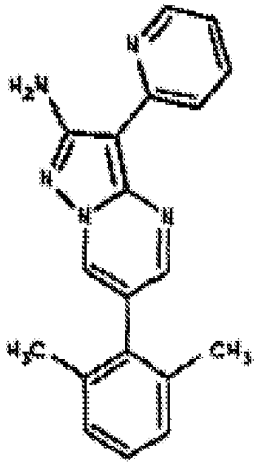
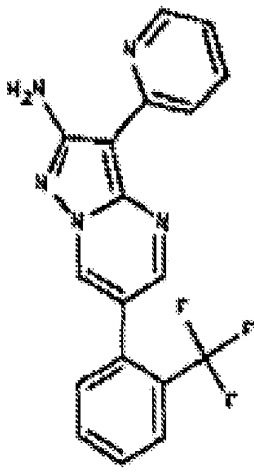
O quadro 4 seguinte ilustra exemplos de compostos preparados de acordo com os métodos gerais descritos no esquema VI.

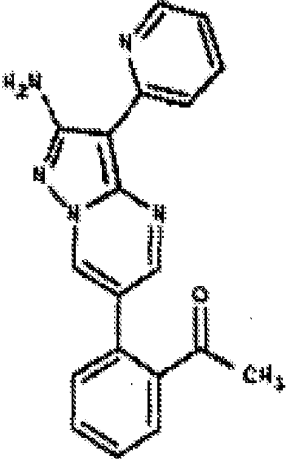
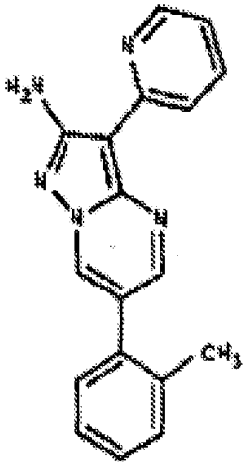
Quadro 4

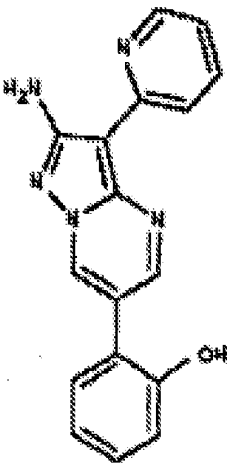
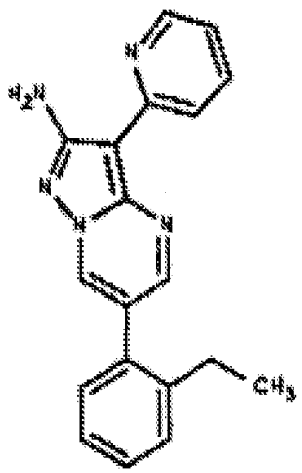
No quadro 5 são apresentados outros compostos preparados de acordo com os esquemas e exemplos aqui descritos.

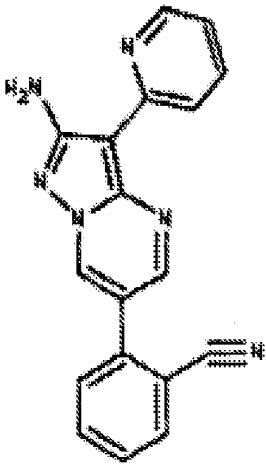
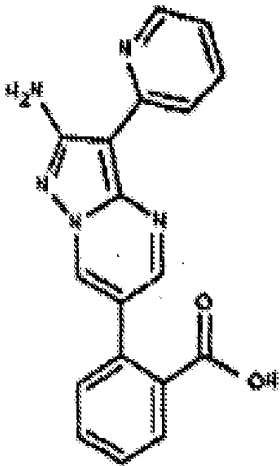
Quadro 5

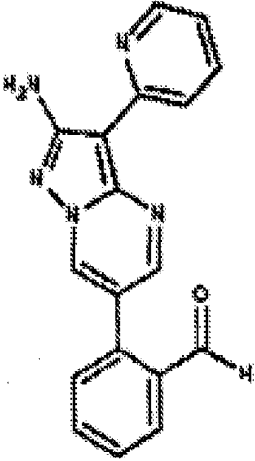
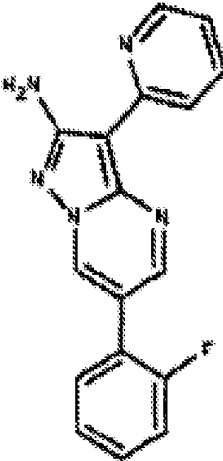
Comp. nº (V-)	Composto
1	
2	
3	

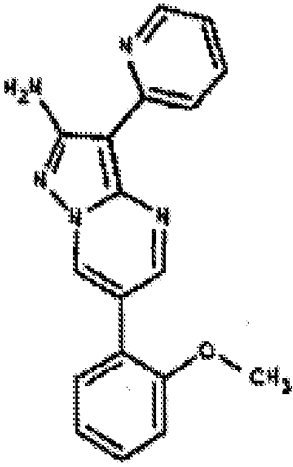
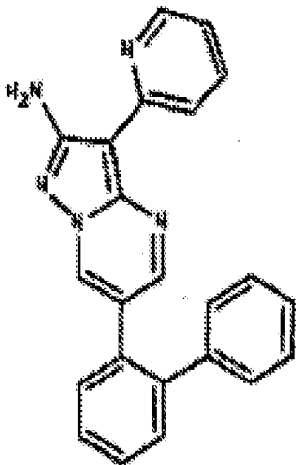
Comp. n° (V-)	Composto
4	 <chem>Cc1cc(C)ccc1-c1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N)Nc4ccc(N)cc4</chem>
5	 <chem>C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=C(N)N=CN3C4=CC=CC=C4N)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>

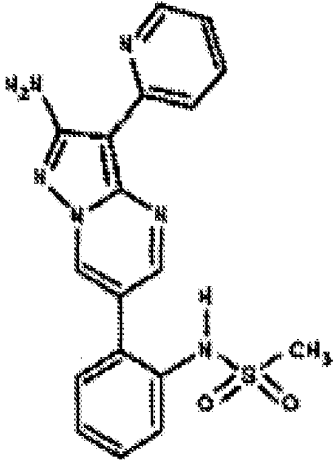
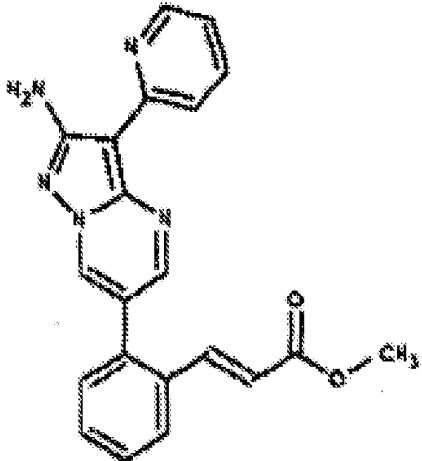
Comp. n° (V-)	Composto
6	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(Cc3ccccc3C(=O)C)n2Cc4ccccn4</chem>
7	 <chem>Cc1cccc(C2=CN3C(=N2)C(=CN3)Cc4ccccc4N)C5=CC=CC=N5</chem>

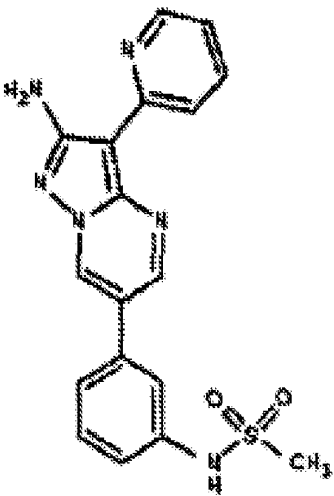
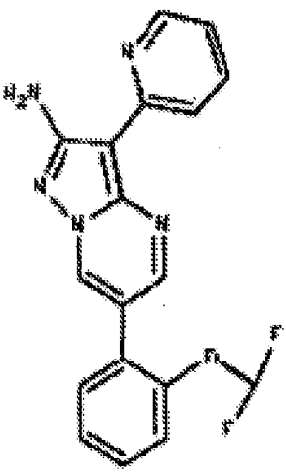
Comp. n° (V-)	Composto
8	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=CC=C3O)nc2n1C4=CC=CC=C4N</chem>
9	 <chem>CCc1cccc1C2=CN3C(=NC(=N3)N)C4=CC=CC=C4N2</chem>

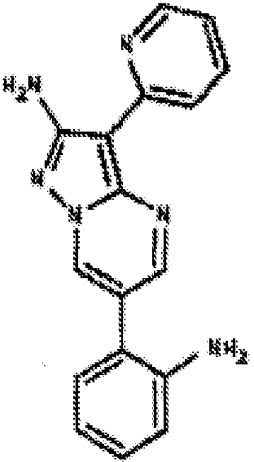
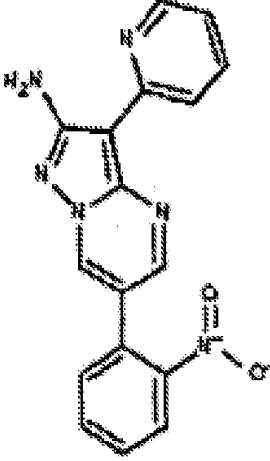
Comp. n° (V-)	Composto
10	
11	

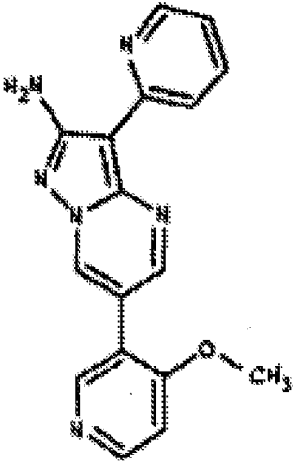
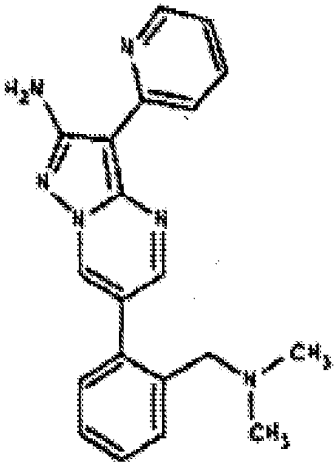
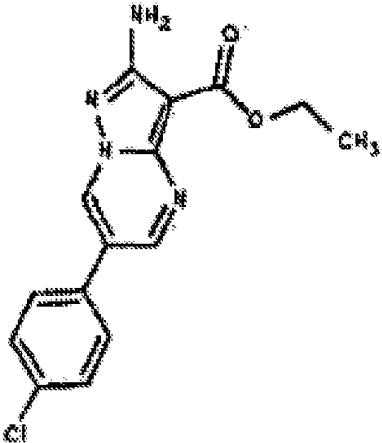
Comp. n° (V-)	Composto
12	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3c2c4ccccc4C=O</chem>
13	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3c2c4ccccc4F</chem>

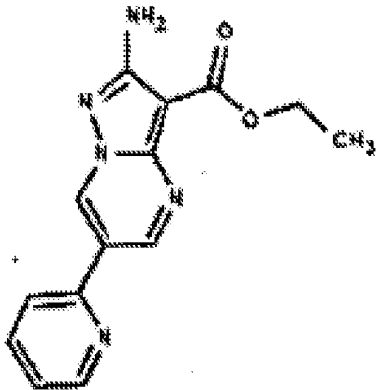
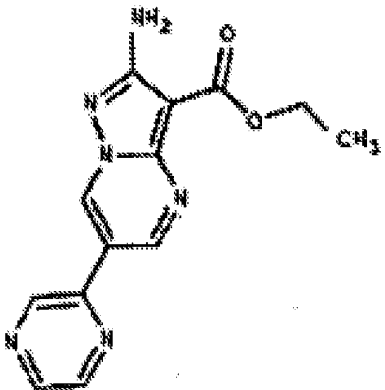
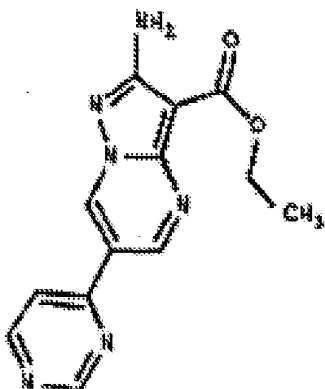
Comp. n° (V-)	Composto
14	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=C(C=C3)OC)nc4ccc(N)cc4</chem>
15	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5)nc6ccc(N)cc6</chem>

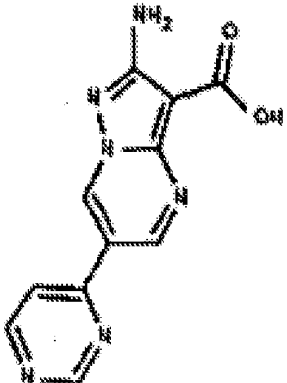
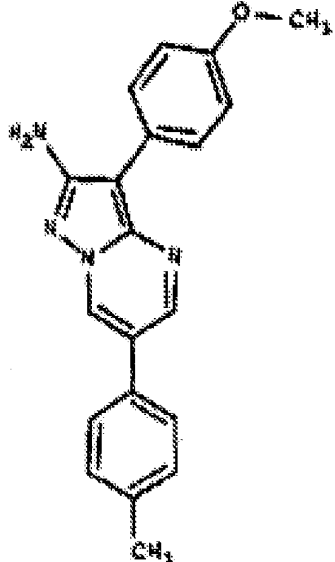
Comp. n° (V-)	Composto
16	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC(=O)S(=O)(=O)C)ccc3n2</chem>
17	 <chem>COC(=O)/C=C/c1ccccc1-c2nc3cc(Nc4ccccc4)cc3n2</chem>

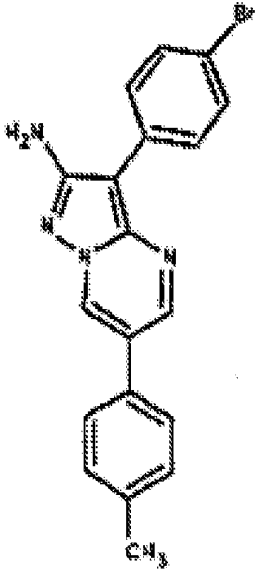
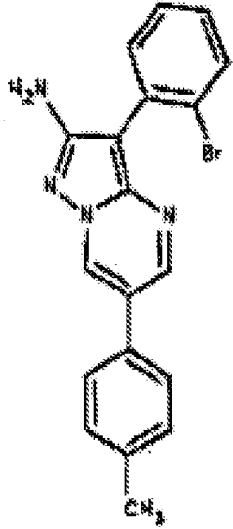
Comp. n° (V-)	Composto
18	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4C3=CC=C2c5ccccc5)N</chem>
19	 <chem>CC(F)(F)FOC1=CC=C(C=C1)-c2cc3nc4c(ncn4C3=CC=C2c5ccncc5)N</chem>

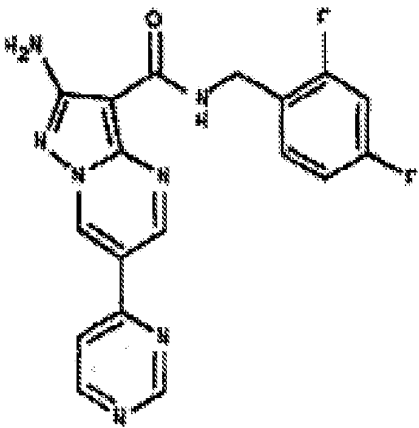
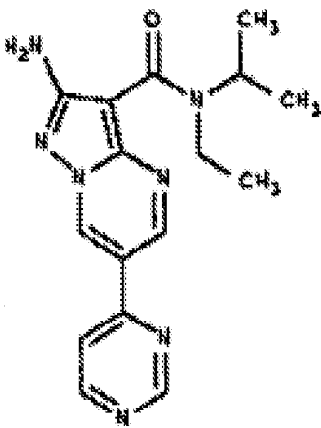
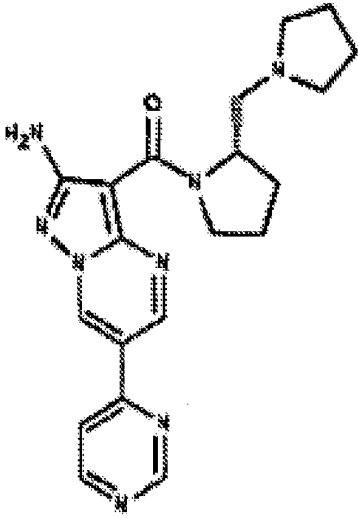
Comp. n° (V-)	Composto
20	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N)cc4ccccc4N</chem>
21	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3[N+](=O)[O-])cc4ccccc4</chem>

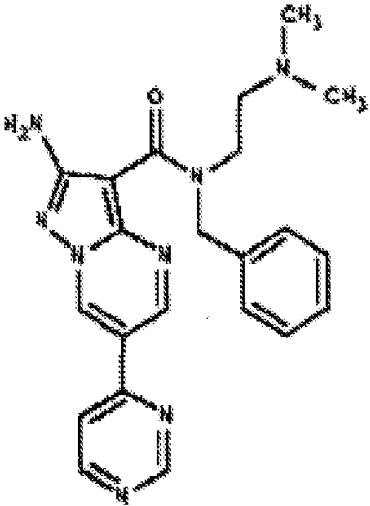
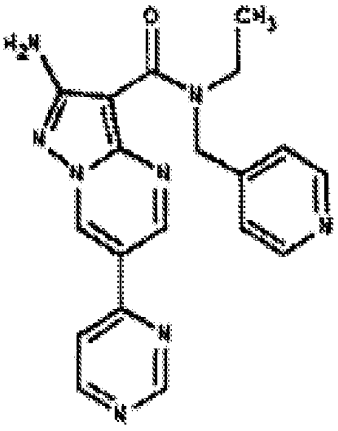
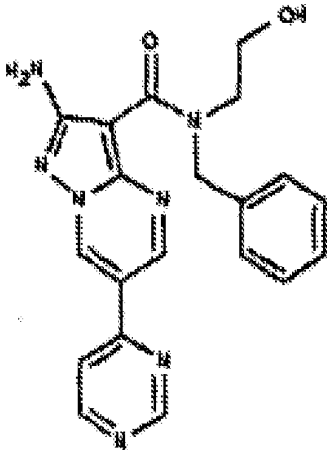
Comp. n° (V-)	Composto
22	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4ccc(OC)cc4</chem>
23	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4ccccc4CN(C)C</chem>
24	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2c1c3ccncc3n2-c4ccc(Cl)cc4</chem>

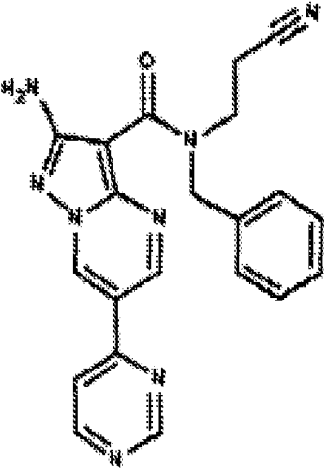
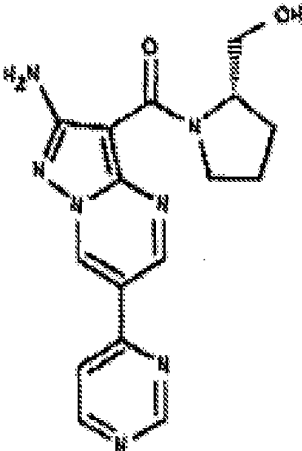
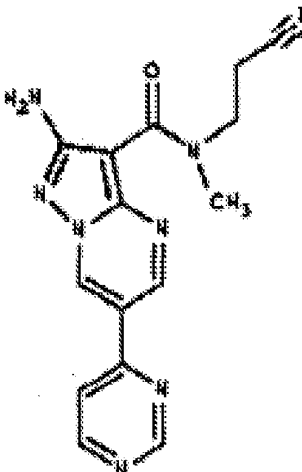
Comp. n° (V-)	Composto
25	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2cc(ccn2c1)c3ccccn3</chem>
26	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2cc(ccn2c1)c3ccncc3</chem>
27	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2cc(ccn2c1)c3cccnc3</chem>

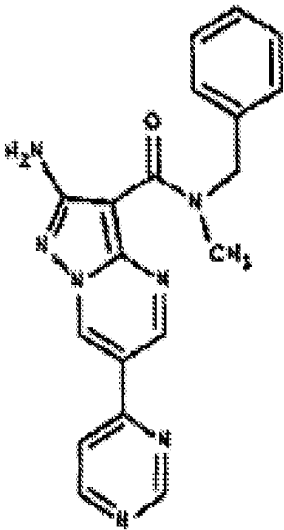
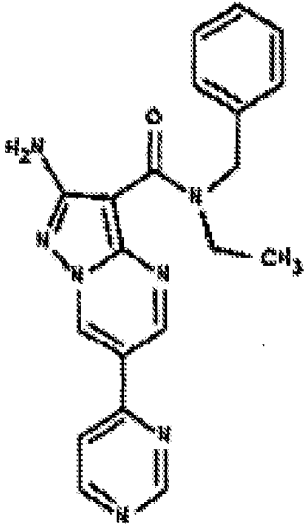
Comp. n ^o (V-)	Composto
28	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1n1ccncc1)cn1</chem>
29	 <chem>Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(nc2)nc(c3c1ccc(cc1)OC)N</chem>

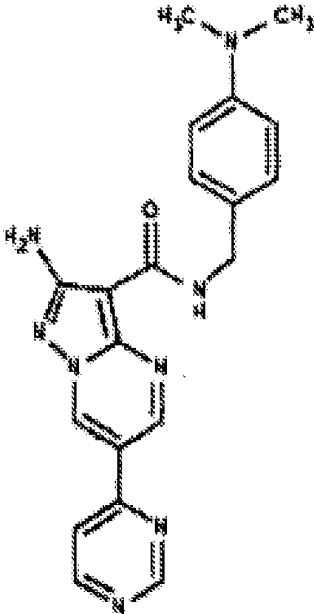
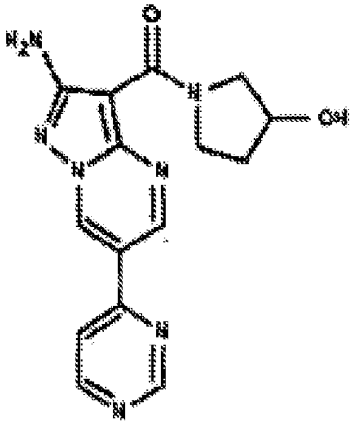
Comp. n ^o (V-)	Composto
30	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Br)ccc3n2-c4ccc(C)cc4</chem>
31	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Br)ccc3n2-c4ccc(C)cc4</chem>

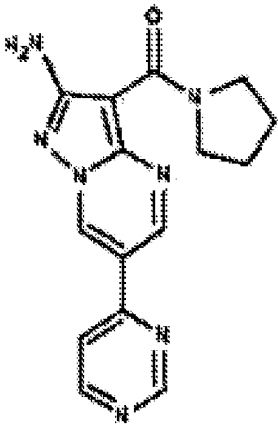
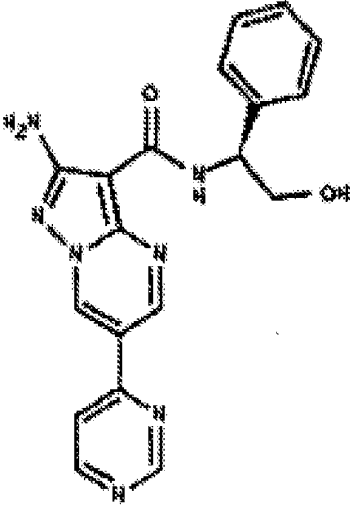
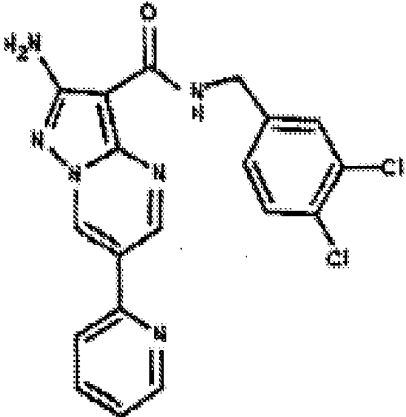
Comp. n° (V-)	Composto
32	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3N)C(=O)NCCc4cc(F)cc(F)c4</chem>
33	 <chem>CC(C)CNCC(=O)c1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3N)C(=N)N</chem>
34	 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4N)C(=N)N</chem>

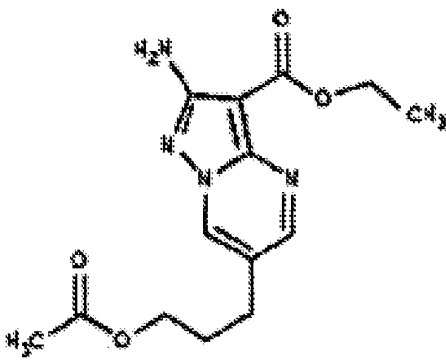
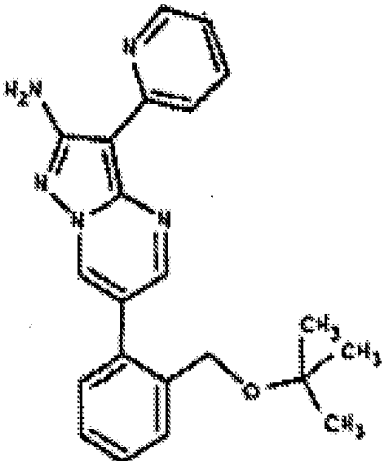
Comp. n° (V-)	Composto
35	 <chem>CCN(C)CCN(C(=O)c1nc2cc(C3=CC=CC=C3)cc2n1)c4cc5cc(C6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>
36	 <chem>CN(C(=O)c1nc2cc(C3=CC=CC=C3)cc2n1)c4cc5cc(C6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>
37	 <chem>OCCN(C(=O)c1nc2cc(C3=CC=CC=C3)cc2n1)c4cc5cc(C6=CC=CC=C6)nc5n4</chem>

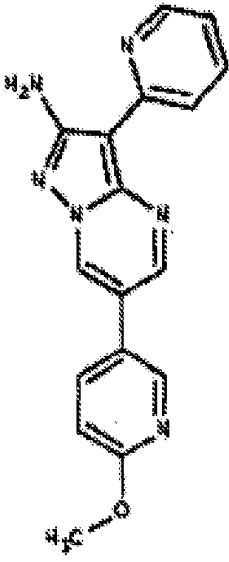
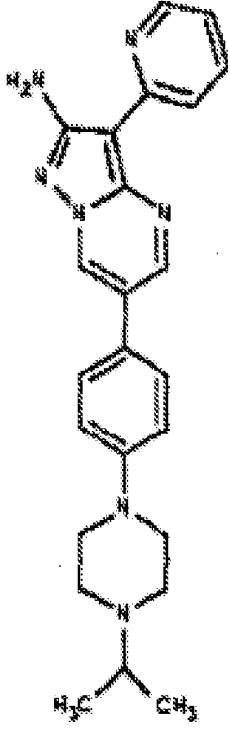
Comp. n° (V-)	Composto
38	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1Cc3ccncc3)C(=O)N(CCN#N)COc4ccccc4</chem>
39	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1Cc3ccncc3)C(=O)N(CC[C@H](O)C)OCC</chem>
40	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1Cc3ccncc3)C(=O)N(C)CC#N</chem>

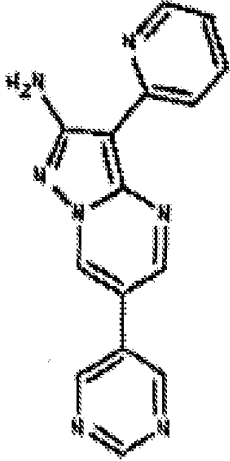
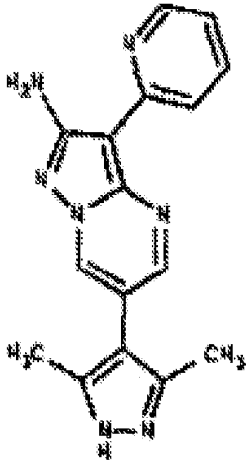
Comp. n° (V-)	Composto
41	 <chem>CN(Cc1ccccc1)C(=O)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
42	 <chem>NC(=O)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>

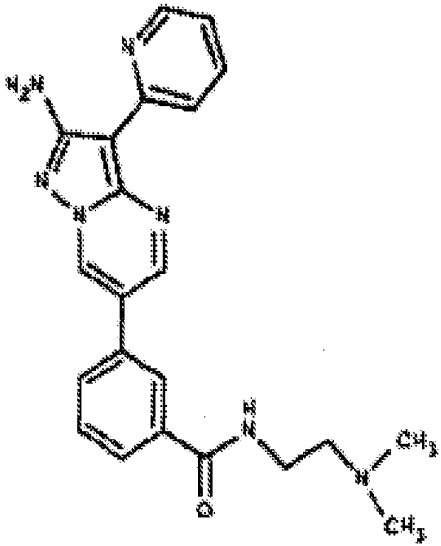
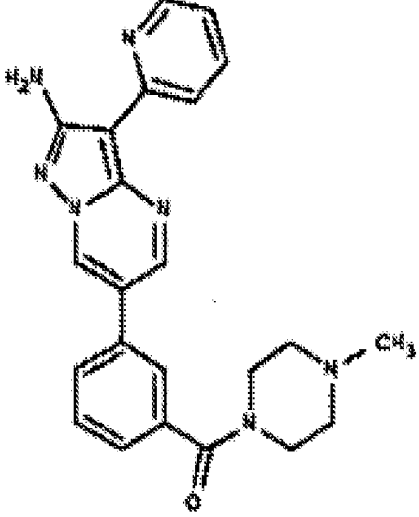
Comp. n ^o (V-)	Composto
43	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)NC(=O)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)C5=CC=CC=N5</chem>
44	 <chem>OC[C@H](C)Nc1c2c(ncn1c2C3=CC=CC=N3)C4=CC=CC=N4</chem>

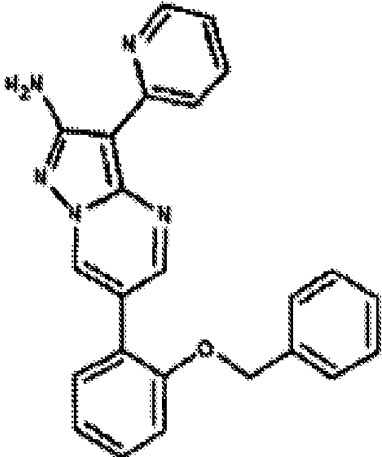
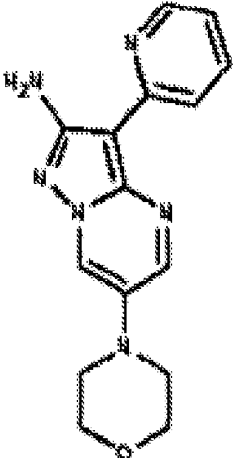
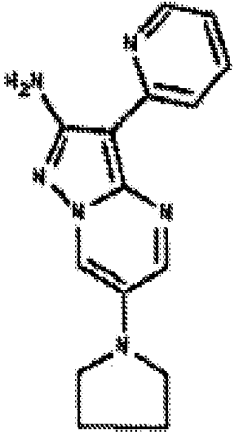
Comp. nº (V-)	Composto
45	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(=O)n3ccccc3n2-c4cccnc4</chem>
46	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)CO2-c4cccnc4</chem>
47	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(=O)NCCc3cc(Cl)cc(Cl)c3-c4cccnc4</chem>

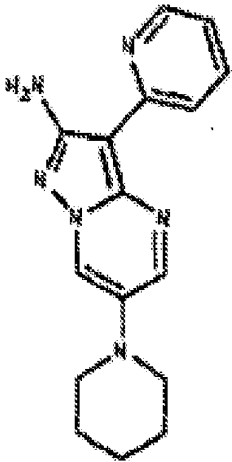
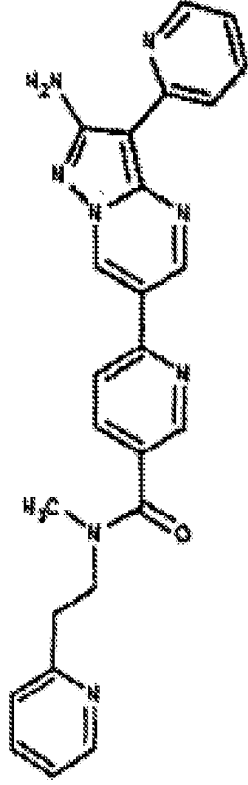
Comp. n° (V-)	Composto
48	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2C3=CC=C(C=C3)COC(=O)C)nc4c1n[nH]4</chem>
49	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccccc1C2=CC=NC3=C2N=CN3C(=N4C=CC=CC4)N</chem>

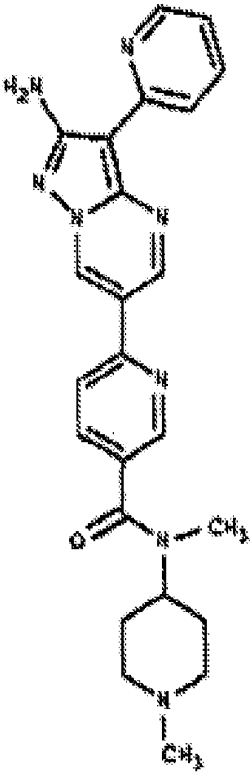
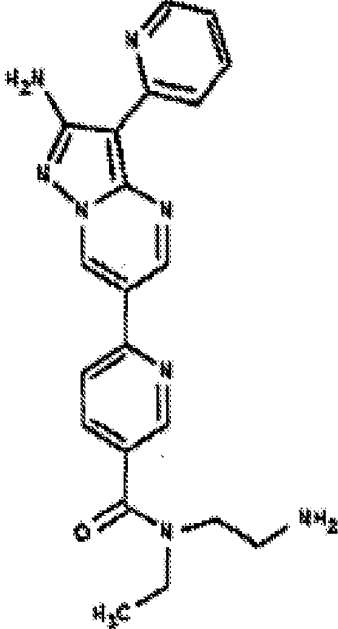
Comp. n° (V-)	Composto
50	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(OC)cc3</chem>
51	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(cc3N4CCCCC4C(C)C)</chem>

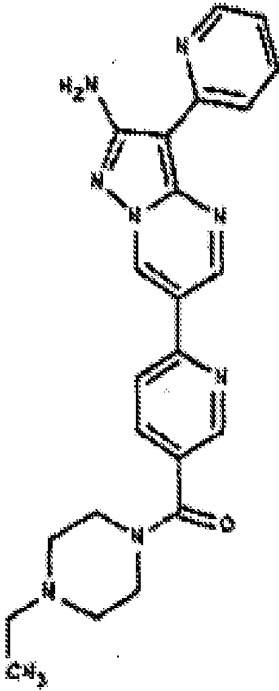
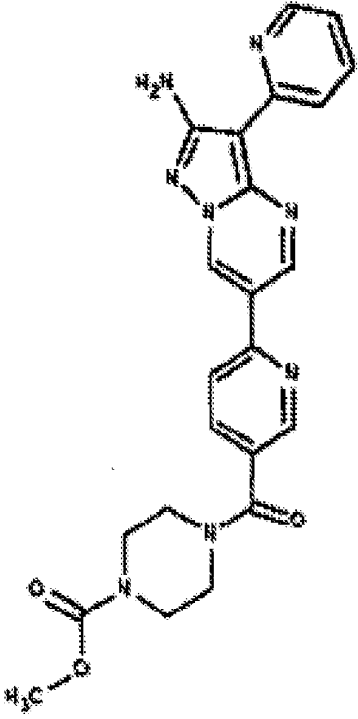
Comp. n ^o (V-)	Composto
52	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)cc3ccncc3</chem>
53	 <chem>Cc1nc(C)c2c1c3ccncc3n2c1ccccc1N</chem>

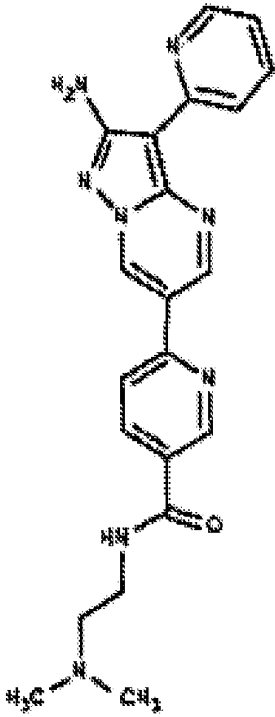
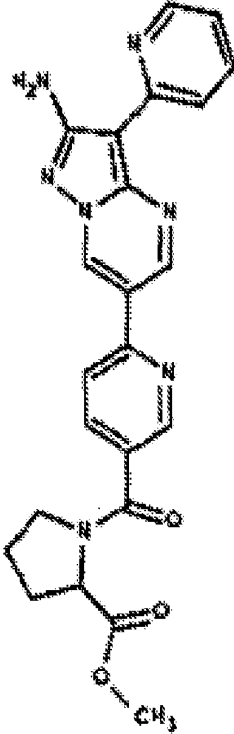
Comp. n° (V-)	Composto
54	 <p>Chemical structure of compound 54: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 5-position to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring is further connected at its 2-position to a phenyl ring. The phenyl ring is substituted at the para-position with a carbonyl group, which is linked to a 3-(dimethylamino)propyl chain. The structure is shown in a vertical orientation.</p>
55	 <p>Chemical structure of compound 55: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 5-position to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring is further connected at its 2-position to a phenyl ring. The phenyl ring is substituted at the para-position with a carbonyl group, which is linked to a 4-methylpiperidine ring. The structure is shown in a vertical orientation.</p>

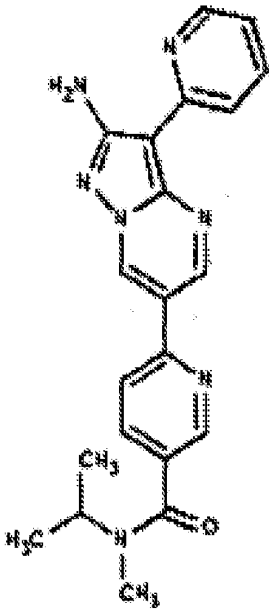
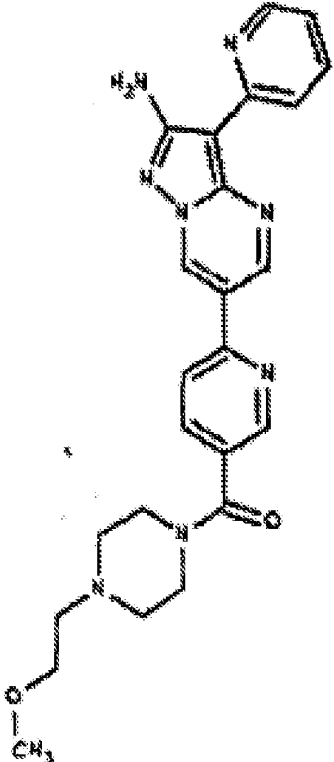
Comp. n° (V-)	Composto
56	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3OCc4ccccc4)nc5ccncc5</chem>
57	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCOCC4)nc5ccncc5</chem>
58	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCCC4)nc5ccncc5</chem>

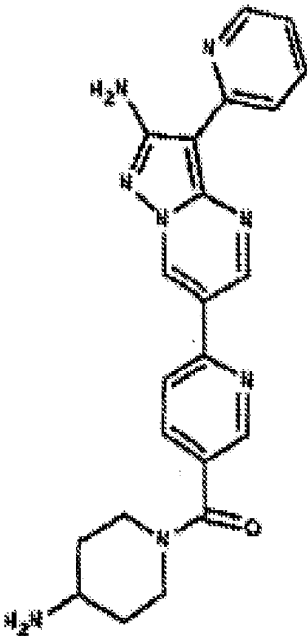
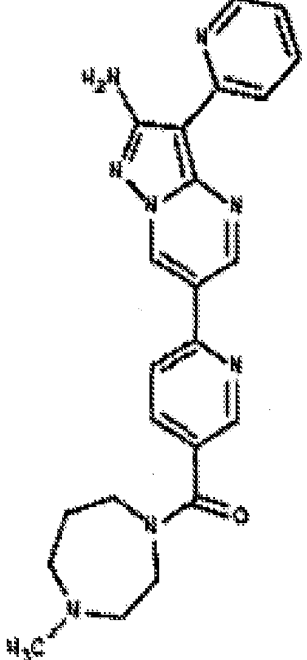
Comp. n° (V-)	Composto
59	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2N4CCCCC4c5ccccc5</chem>
60	 <chem>CN(C(=O)c1ccncc1Cc2ccncc2)C(=O)c3ccncc3c4c5c(c1)c6ccncc6c5n4</chem>

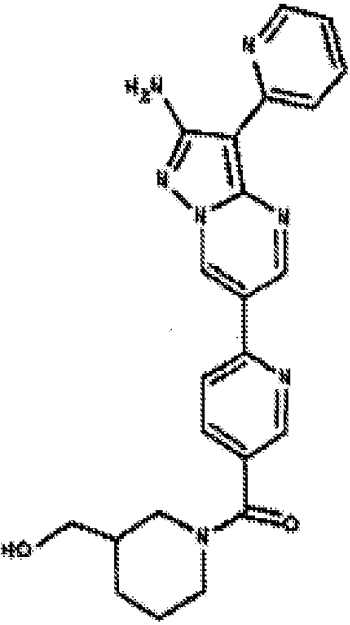
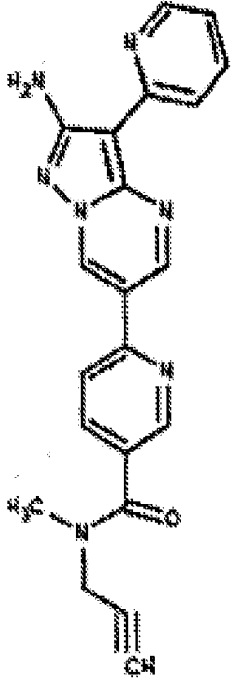
Comp. n° (V-)	Composto
61	 <p>Chemical structure of compound 61: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)-c5ccncc5C(=O)N(C)C6CCN(C)CC6</chem>
62	 <p>Chemical structure of compound 62: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(2-aminoethyl)-1H-pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)-c5ccncc5C(=O)NCCN</chem>

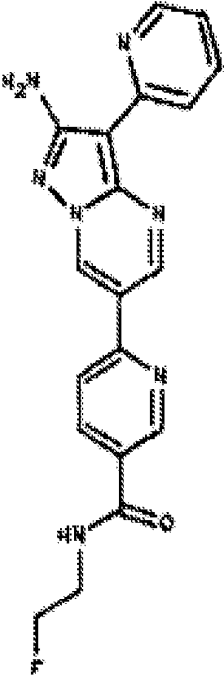
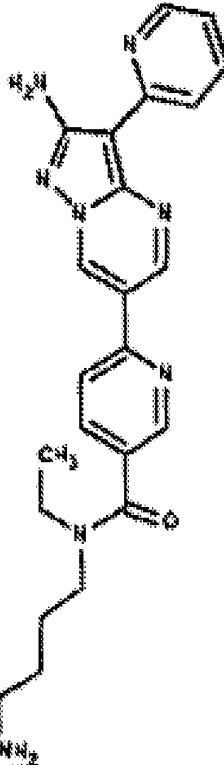
Comp. n° (V-)	Composto
63	 <p>Chemical structure of compound 63: A molecule featuring a 2-aminophenyl group attached to a pyrazole ring, which is further connected to a pyridine ring. This pyridine ring is linked via a carbonyl group to a piperidine ring, which is substituted with a methyl group.</p> <chem>CCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3ccnnc3c4ccccc4N</chem>
64	 <p>Chemical structure of compound 64: A molecule featuring a 2-aminophenyl group attached to a pyrazole ring, which is further connected to a pyridine ring. This pyridine ring is linked via a carbonyl group to a piperidine ring, which is substituted with a methyl ester group.</p> <chem>COC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3ccnnc3c4ccccc4N</chem>

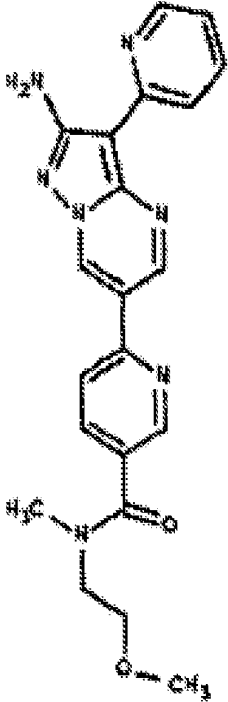
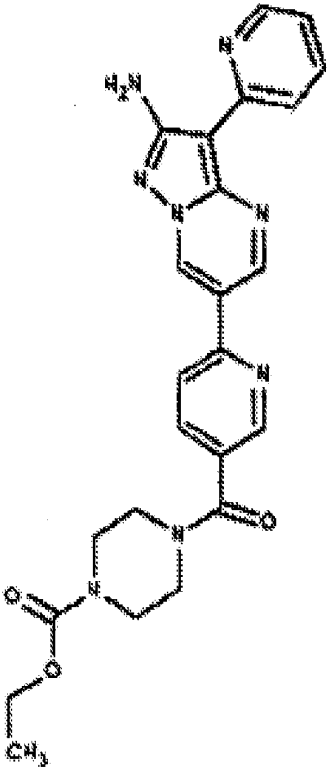
Comp. n° (V-)	Composto
65	 <p>Chemical structure of compound 65: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 4-position of this system is connected to the 2-position of a pyridine ring. The 4-position of the pyridine ring is connected to the carbonyl group of an amide, which is further connected to a 2-(dimethylamino)ethyl chain.</p> <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1cccnc1-c2cc3nc4c(ncn34)c(N)cc5ccccc25</chem>
66	 <p>Chemical structure of compound 66: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 4-position of this system is connected to the 2-position of a pyridine ring. The 4-position of the pyridine ring is connected to the carbonyl group of an amide, which is further connected to a 1-methoxycarbonylpyrrolidine ring.</p> <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2cccnc2-c3cc4nc5c(ncn34)c(N)cc6ccccc65</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
67	 <p>Chemical structure of compound 67: A quinazoline core substituted with a phenyl ring at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(2-(dimethylamino)acetyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4C(=N)c5ccccc5)ccc3cc2</chem>
68	 <p>Chemical structure of compound 68: A quinazoline core substituted with a phenyl ring at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)acetyl group at position 6.</p> <chem>COCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5C(=N)c6ccccc6)ccc4cc3</chem>

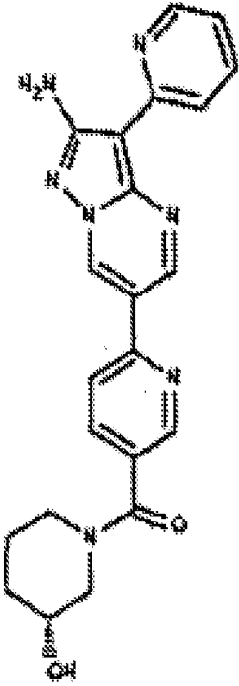
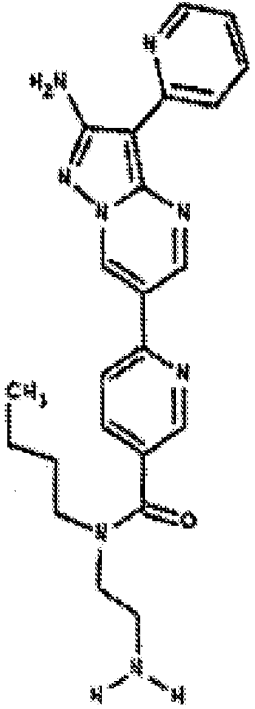
Comp. n° (V-)	Composto
69	 <p>Chemical structure of compound 69: A 4-((4-((4-aminophenyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-aminophenylpyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at the 2-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at the 4-position to a third phenyl ring, which is connected at the para-position to a fourth pyridine ring. The fourth pyridine ring has an amino group (-NH₂) at the 2-position. The third phenyl ring is connected at the para-position to a fifth pyridine ring, which is connected at the 4-position to a sixth phenyl ring. The sixth phenyl ring is connected at the para-position to a seventh pyridine ring, which is connected at the 4-position to an 8-aminomethylpiperidine-1-carboxamide group. The eighth amino group (-NH₂) is attached to the piperidine ring at the 8-position.</p>
70	 <p>Chemical structure of compound 70: A 4-((4-((4-aminophenyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-aminophenylpyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at the 2-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at the 4-position to a third phenyl ring, which is connected at the para-position to a fourth pyridine ring. The fourth pyridine ring has an amino group (-NH₂) at the 2-position. The third phenyl ring is connected at the para-position to a fifth pyridine ring, which is connected at the 4-position to a sixth phenyl ring. The sixth phenyl ring is connected at the para-position to a seventh pyridine ring, which is connected at the 4-position to a 10-aminomethylpiperidine-1-carboxamide group. The eighth amino group (-NH₂) is attached to the piperidine ring at the 10-position.</p>

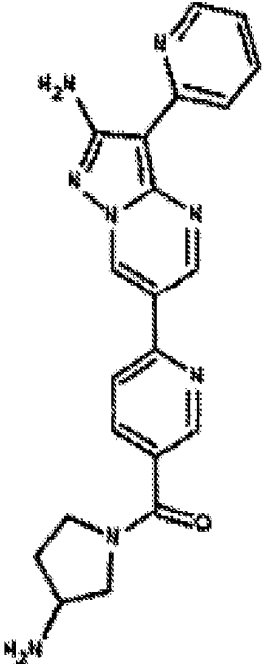
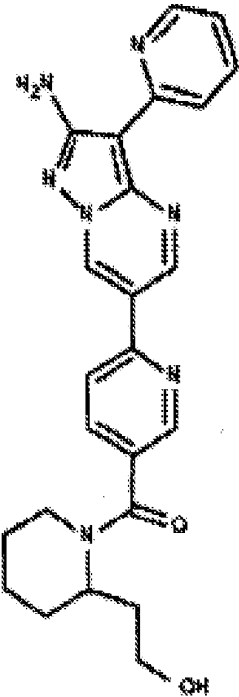
Comp. n° (V-)	Composto
71	 <p>Chemical structure of compound 71: A molecule featuring a 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine core. This core is linked via its 6-position to a 4-pyridyl group, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl is part of a piperidine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH).</p>
72	 <p>Chemical structure of compound 72: A molecule featuring a 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine core. This core is linked via its 6-position to a 4-pyridyl group, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl is part of a piperidine ring substituted with a propargyl group (-CH₂CH₂C≡CH).</p>

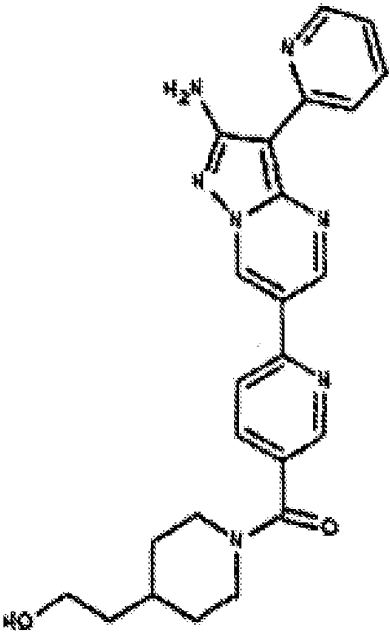
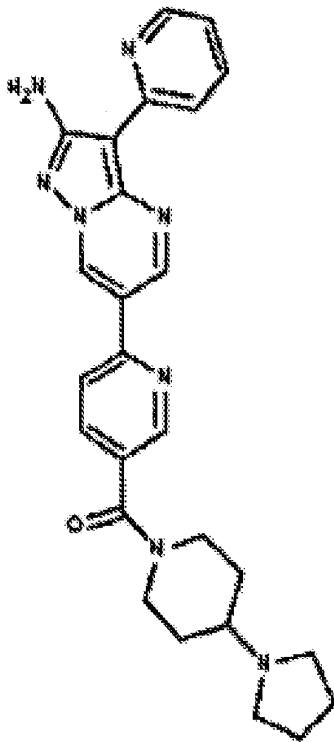
Comp. n° (V-)	Composto
73	 <p>Chemical structure of compound 73: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group, which is part of an amide linkage to a 2-aminoethyl group (NH-CH2-CH2-NH2).</p>
74	 <p>Chemical structure of compound 74: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group, which is part of an amide linkage to a 2-(4-amino-1-methylbutyl) group (NH-CH(CH3)-CH2-CH2-CH2-NH2).</p>

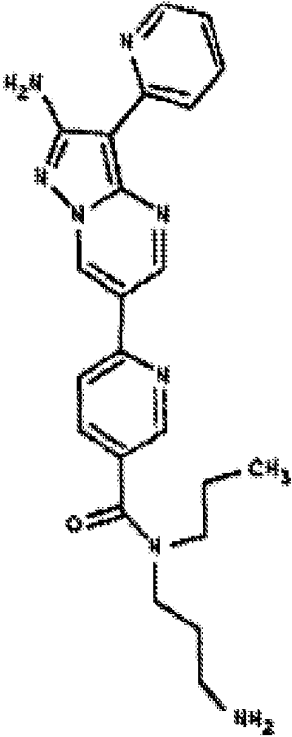
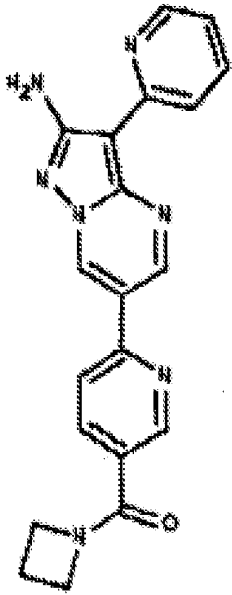
Comp. n° (V-)	Composto
75	 <p>Chemical structure of compound 75: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 5, a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group at position 7, and a 2-(2-methoxyethyl)acetamido group at position 4.</p> <chem>COCCNC(=O)c1ccncc1-c2ccncc2-c3cc4c(cnn3)c5ccccc5n4</chem>
76	 <p>Chemical structure of compound 76: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 5, a 4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 7, and a 2-(2-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)acetamido group at position 4.</p> <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3ccncc3-c4cc5c(cnn4)c6ccccc6n5</chem>

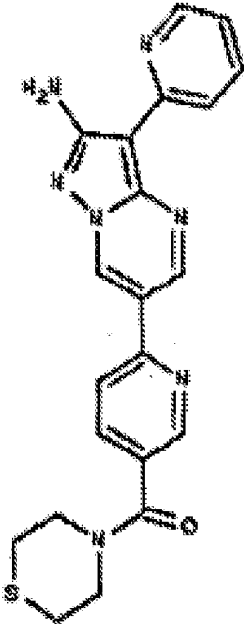
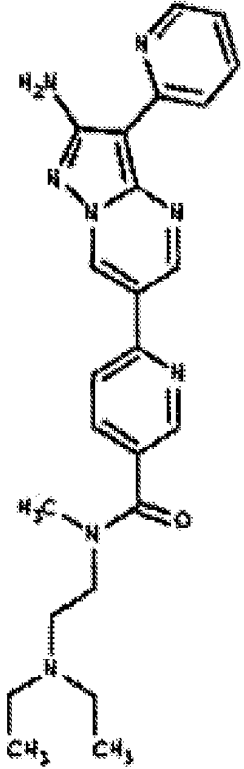
Comp. n° (V-)	Composto
77	
78	

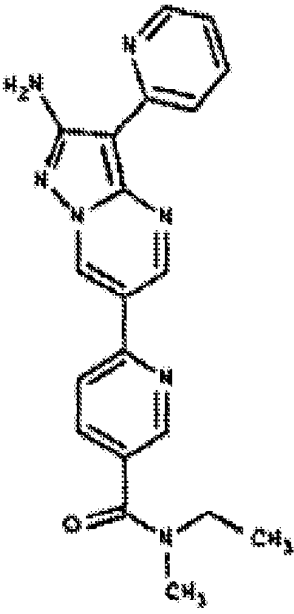
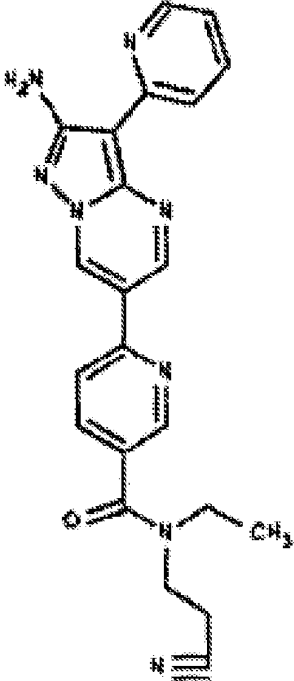
Comp. n° (V-)	Composto
79	 <p>Chemical structure of compound 79: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 3, an amino group at position 4, and a 4-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-oxobut-1-en-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3)C=C(C=C4C=CC(=C4)C(=O)N5CCN(CC5)O)C5=CC=CC=C5</chem>
80	 <p>Chemical structure of compound 80: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 3, an amino group at position 4, and a 4-(4-(4-amino-1-ethylbutan-1-yl)-4-oxobut-1-en-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CCN(CCNC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=C4C=CC(=C4)N5C(=C3)N=C(N)N=C5N6C=CC=CC=C6)C4=CC=CC=C4</chem>

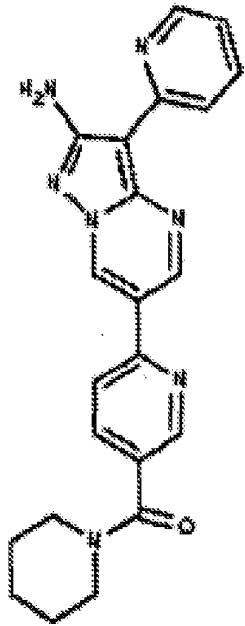
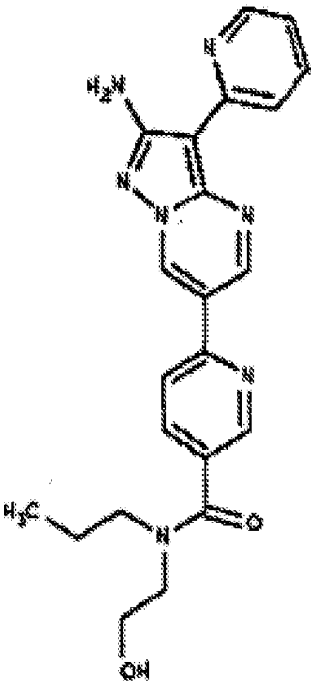
Comp. n° (V-)	Composto
81	 <p>Chemical structure of compound 81: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at the 4-position to a carbonyl group, which is linked to a 2-aminopyrrolidine ring.</p>
82	 <p>Chemical structure of compound 82: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at the 4-position to a carbonyl group, which is linked to a 2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine ring.</p>

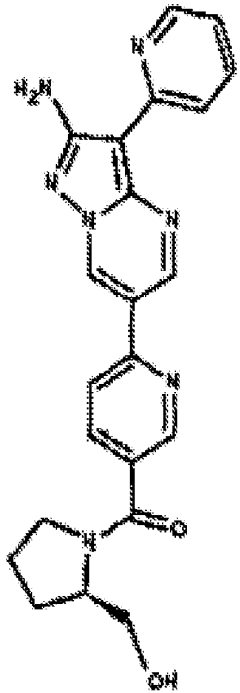
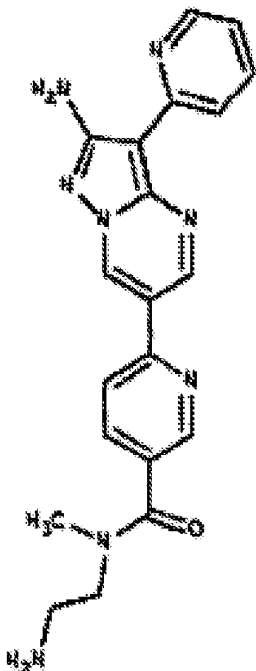
Comp. n° (V-)	Composto
83	 <p>Chemical structure of compound 83: A 4-((4-(3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl)-2-pyridyl)methyl)pyridine-2-carboxamide derivative. The structure features a central pyridine ring connected to a 4-aminophenyl group and a 5-pyridyl group. The 4-aminophenyl group is further substituted with a 3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl group. The 5-pyridyl group is connected to a 4-pyridyl group, which is in turn connected to a 2-carboxamide group. The carboxamide group is linked to a 4-(3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl)-2-pyridyl group.</p>
84	 <p>Chemical structure of compound 84: A 4-((4-(3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl)-2-pyridyl)methyl)pyridine-2-carboxamide derivative. The structure features a central pyridine ring connected to a 4-aminophenyl group and a 5-pyridyl group. The 4-aminophenyl group is further substituted with a 3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl group. The 5-pyridyl group is connected to a 4-pyridyl group, which is in turn connected to a 2-carboxamide group. The carboxamide group is linked to a 4-(3-(4-aminophenyl)-5-pyridyl)-2-pyridyl group.</p>

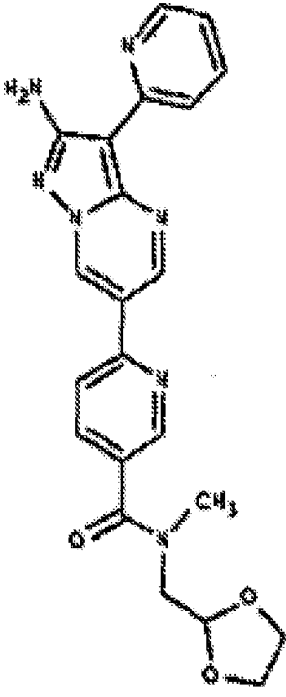
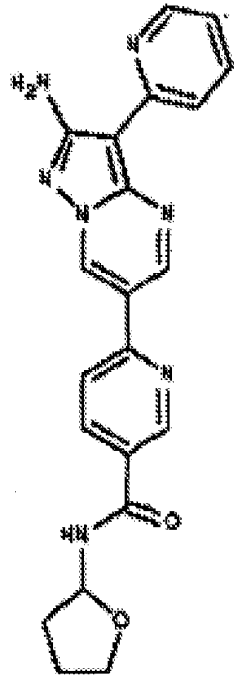
Comp. n° (V-)	Composto
85	 <p>Chemical structure of compound 85: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(2-((4-aminobutyl)amino)acetyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3C(=O)NCCCCN)nc4ccccc4N</chem>
86	 <p>Chemical structure of compound 86: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(azetidin-1-ylacetyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3C(=O)N4CCOC4)nc4ccccc4N</chem>

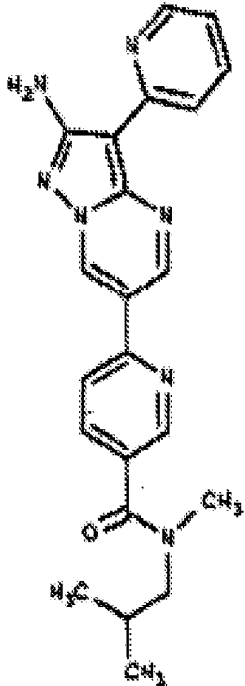
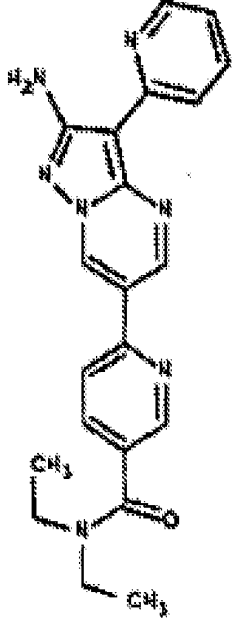
Comp. n° (V-)	Composto
87	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4ccncc4C(=O)N5CCSCC5</chem>
88	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4ccncc4C(=O)N(C)CCN(C)C</chem>

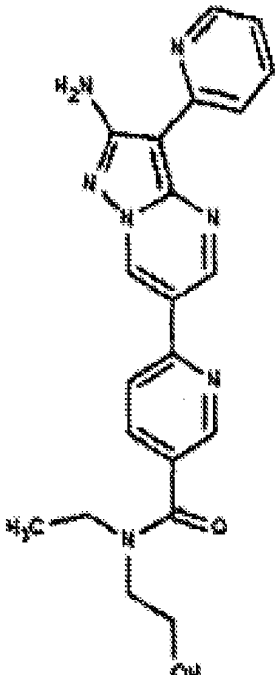
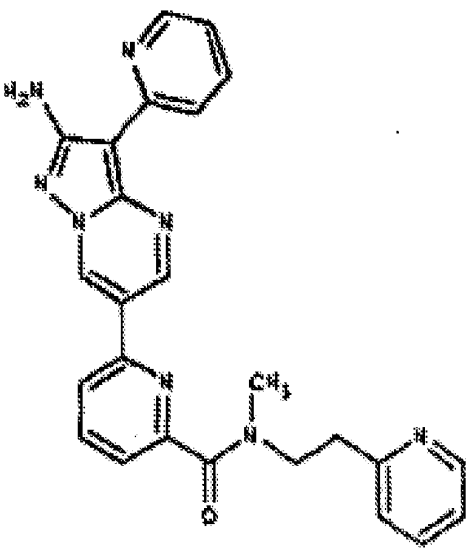
Comp. n° (V-)	Composto
89	 <p>Chemical structure of compound 89: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group, which is part of a tertiary amide. The nitrogen of this amide is substituted with a methyl group and an ethyl group.</p> <chem>CCN(C)C(=O)c1ccncc1-c1ccncc1-c2cc3c(c[nH]2)N</chem>
90	 <p>Chemical structure of compound 90: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group, which is part of a tertiary amide. The nitrogen of this amide is substituted with an ethyl group and a prop-1-yn-1-yl group.</p> <chem>CC#CCN(CC)C(=O)c1ccncc1-c1ccncc1-c2cc3c(c[nH]2)N</chem>

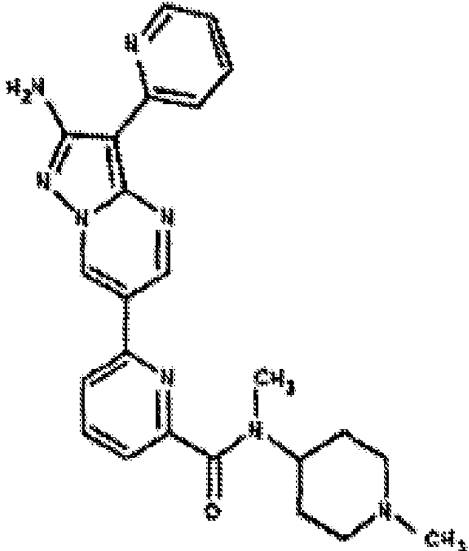
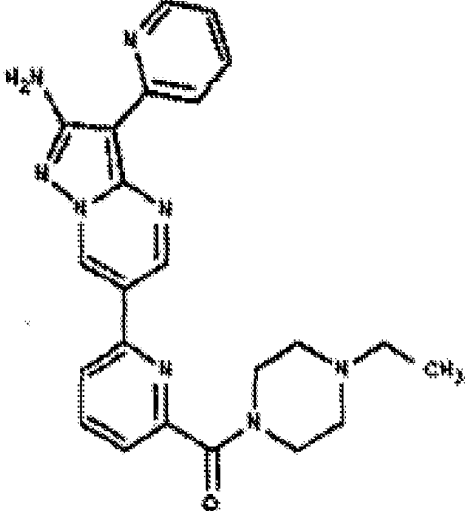
Comp. n° (V-)	Composto
91	 <p>Chemical structure of compound 91: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4cc(ccc4N)C(=O)N5CCCCC5</chem>
92	 <p>Chemical structure of compound 92: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4cc(ccc4N)C(=O)NCCO</chem>

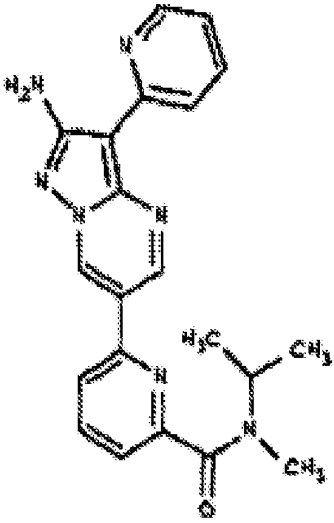
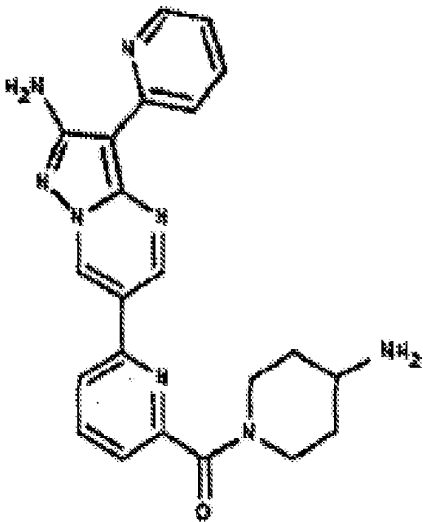
Comp. n° (V-)	Composto
93	 <p>Chemical structure of compound 93: A molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core is substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group (NH_2) at position 7, and a 4-pyridyl group at position 5. The 4-pyridyl group is connected via a carbonyl group to a pyrrolidine ring, which has a hydroxyl group (OH) attached to its 2-position.</p>
94	 <p>Chemical structure of compound 94: A molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core is substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group (NH_2) at position 7, and a 4-pyridyl group at position 5. The 4-pyridyl group is connected via a carbonyl group to a pyrrolidine ring, which has a methyl group (CH_3) attached to its 2-position. The pyrrolidine ring is further substituted with a 2-aminoethyl group ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) at its 3-position.</p>

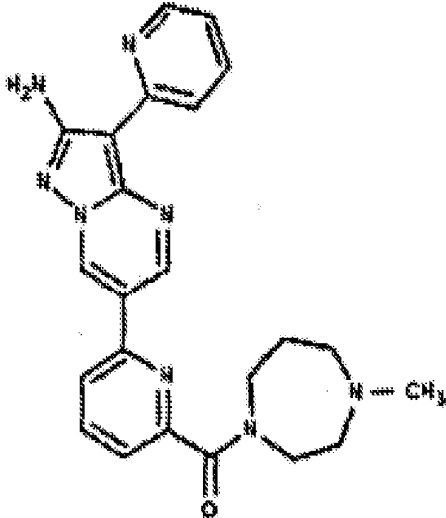
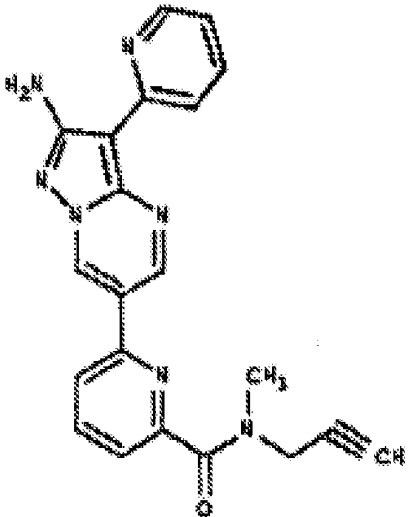
Comp. n° (V-)	Composto
95	 <p>Chemical structure of compound 95: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-phenyl group and a 4-(4-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl)butanoyl) group.</p> <chem>CN1C=NC2=C1N=CN=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)N(C)CC5OCCO5</chem>
96	 <p>Chemical structure of compound 96: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-phenyl group and a 4-(4-(2-oxo-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl)butanoyl) group.</p> <chem>CN1C=NC2=C1N=CN=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)NC5OCCO5</chem>

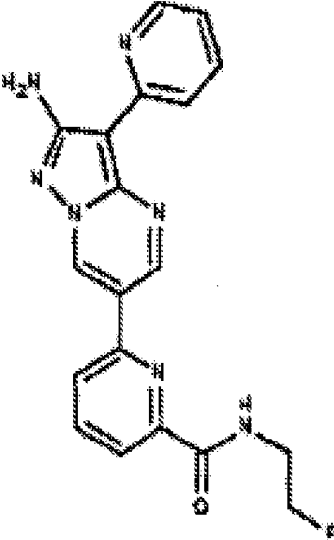
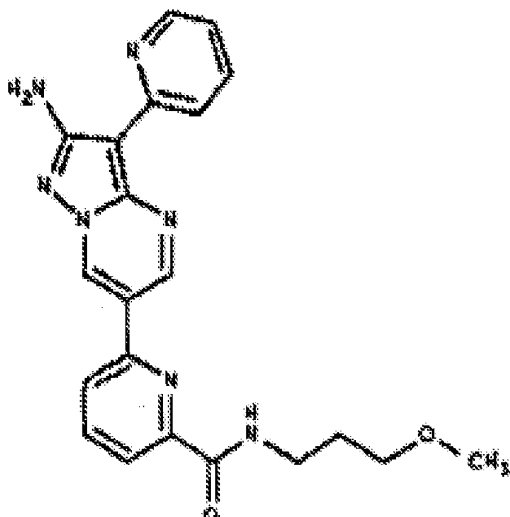
Comp. n ^o (V-)	Composto
97	 <p>Chemical structure of compound 97: A 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system is connected at the 6-position to a 4-(2-methyl-2-methylpropyl)pyridine-2-carbonyl group. The side chain consists of a quaternary carbon bonded to two methyl groups and an isopropyl group.</p>
98	 <p>Chemical structure of compound 98: A 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system is connected at the 6-position to a 4-(diethylamino)pyridine-2-carbonyl group. The side chain consists of a nitrogen atom bonded to two ethyl groups.</p>

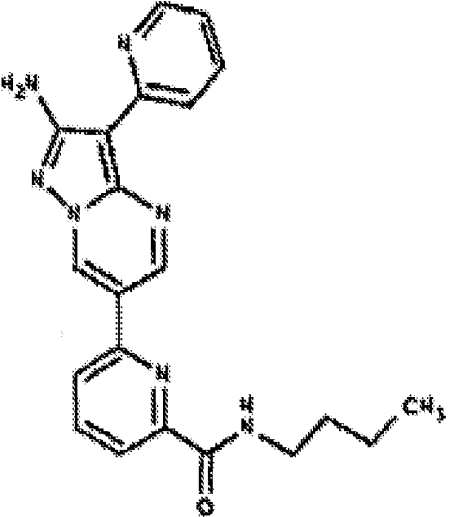
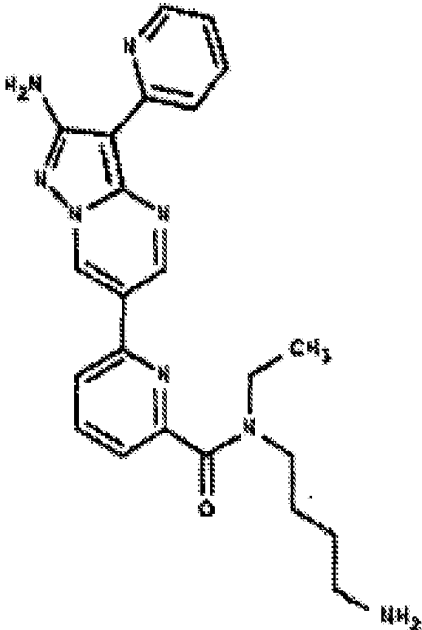
Comp. n° (V-)	Composto
99	 <p>Chemical structure of compound 99: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. This 4-pyridyl group is attached to a carbonyl group, which is part of a 2-(2-hydroxyethyl)ethylamino group.</p>
100	 <p>Chemical structure of compound 100: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. This 4-pyridyl group is attached to a carbonyl group, which is part of a 2-(2-(3-pyridyl)ethyl)ethylamino group.</p>

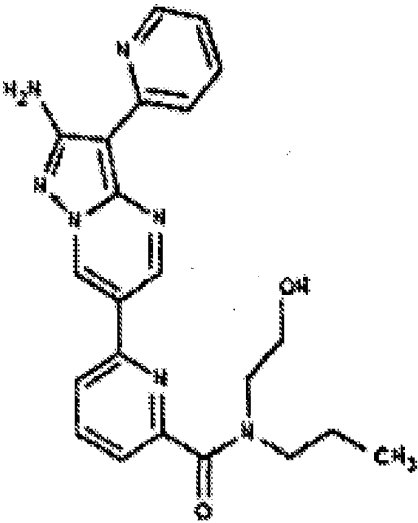
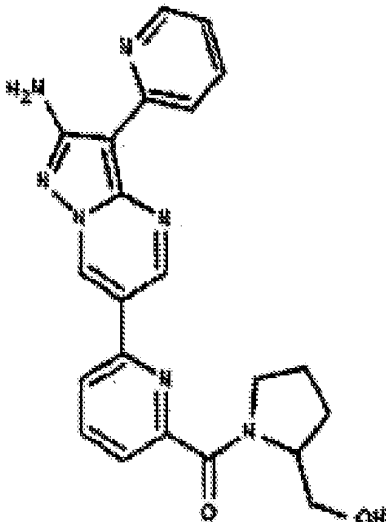
Comp. n° (V-)	Composto
101	 <p>Chemical structure of compound 101: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is connected at position 4 to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at position 3 with a carbonyl group, which is further substituted with a methyl group and a piperidine ring (N-methylpiperidine).</p>
102	 <p>Chemical structure of compound 102: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is connected at position 4 to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at position 3 with a carbonyl group, which is further substituted with an ethyl group and a piperidine ring (N-ethylpiperidine).</p>

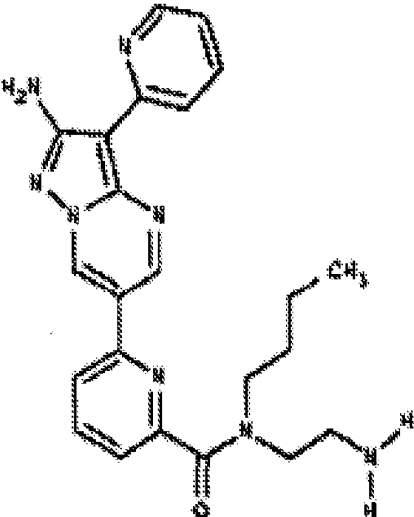
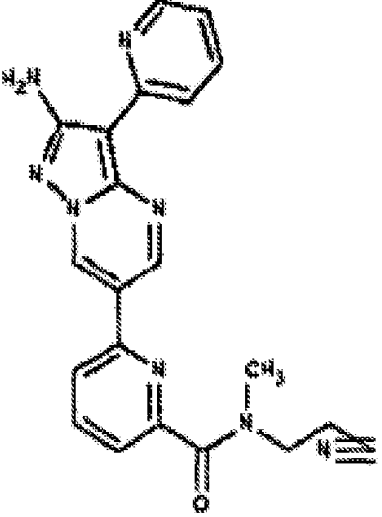
Comp. n° (V-)	Composto
103	 <p>Chemical structure of compound 103: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(2,4-dimethyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(4-aminopiperidin-1-yl)-1H-pyridin-2-yl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>

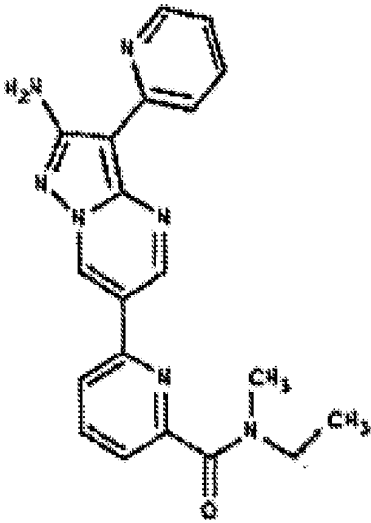
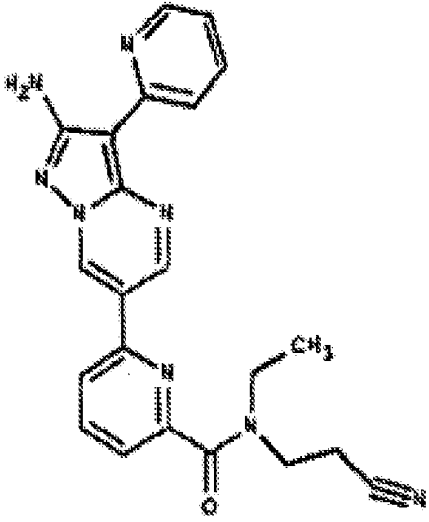
Comp. n° (V-)	Composto
105	 <p>Chemical structure of compound 105: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7, a 4-(2-methyl-1-piperidyl)phenyl group at position 4, and a 2-aminophenyl group at position 5.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC4CCCCC4)ccc3nc2-c5ccncc5N</chem>
106	 <p>Chemical structure of compound 106: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7, a 4-(2-methyl-3-butynyl)phenyl group at position 4, and a 2-aminophenyl group at position 5.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC4CC#CC4)ccc3nc2-c5ccncc5N</chem>

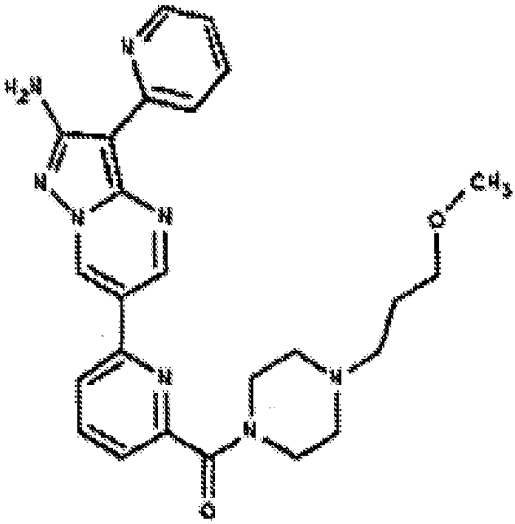
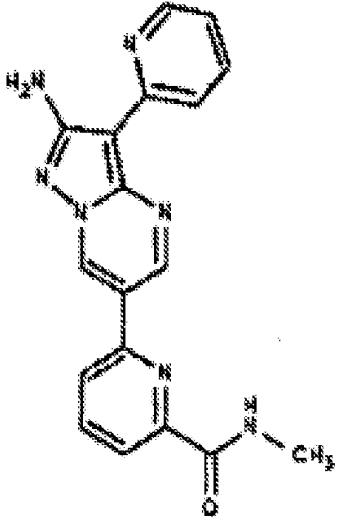
Comp. n° (V-)	Composto
107	 <p>Chemical structure of compound 107: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H₂N) and a phenyl ring. At position 6, there is a 4-(2-(2-fluoroethyl)amino)phenyl group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>
108	 <p>Chemical structure of compound 108: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H₂N) and a phenyl ring. At position 6, there is a 4-(2-(2-methoxyethyl)amino)phenyl group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>

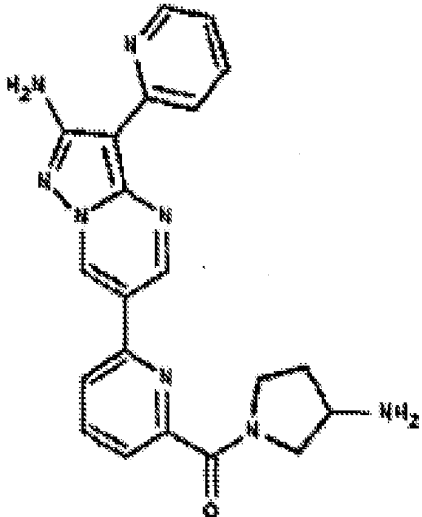
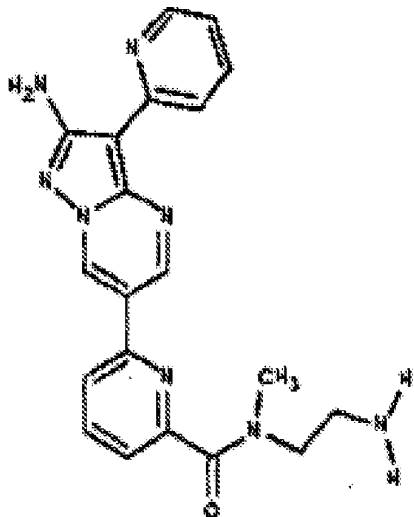
Comp. n° (V-)	Composto
109	 <p>Chemical structure of compound 109: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminopyridin-4-yl group at position 7 and a 4-(4-oxo-4-(propylamino)phenyl)phenyl group at position 2.</p> <chem>CCCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn35)C(=N)Nc6ccncc6</chem>
110	 <p>Chemical structure of compound 110: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminopyridin-4-yl group at position 7 and a 4-(4-oxo-4-(propylamino)phenyl)phenyl group at position 2.</p> <chem>CCCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn35)C(=N)Nc6ccncc6</chem>

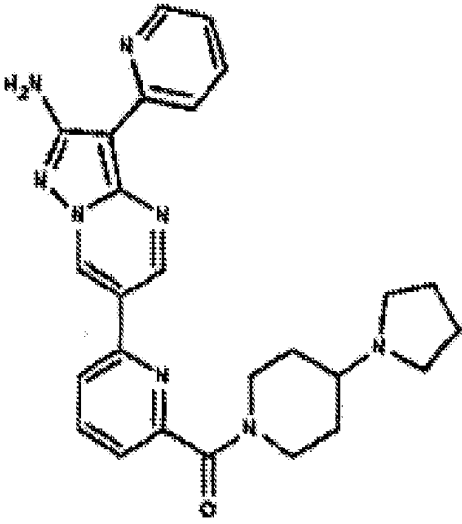
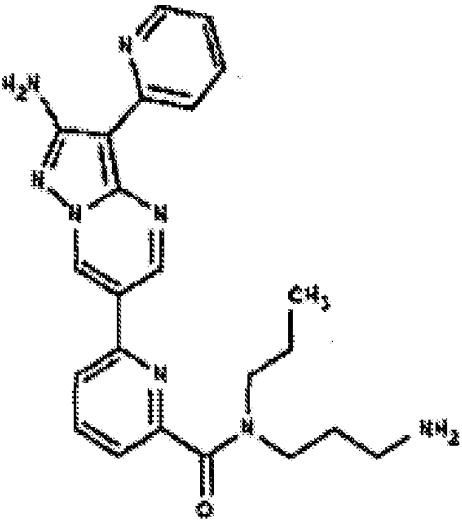
Comp. n° (V-)	Composto
111	 <p>Chemical structure of compound 111: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(3-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc2nc3cc(NC(=O)c4cccnc4)ccc3nc2cc1-c1ccccc1n</chem>
112	 <p>Chemical structure of compound 112: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-yl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc2nc3cc(NC(=O)c4cccnc4)ccc3nc2cc1-c1ccc(cc1)C(=O)N2CCCO2</chem>

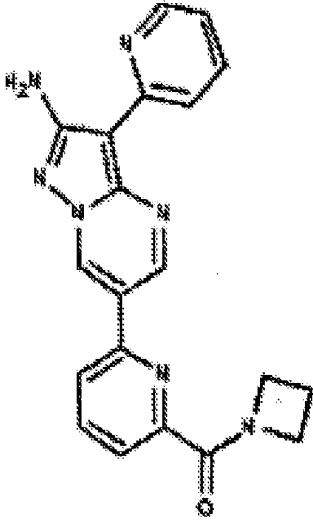
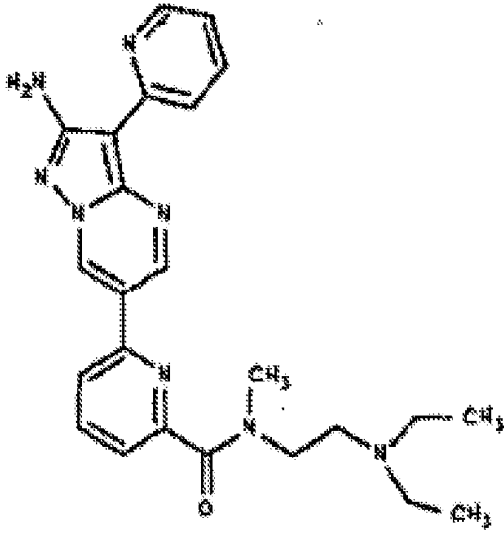
Comp. n° (V-)	Composto
113	 <p>Chemical structure of compound 113: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(3-aminopropyl)carbamoyl group at position 6. The pyrazole ring has an amino group at position 3 and a phenyl group at position 5.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)C(=O)NCCCN</chem>
114	 <p>Chemical structure of compound 114: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(2-azidoethyl)carbamoyl group at position 6. The pyrazole ring has an amino group at position 3 and a phenyl group at position 5.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)C(=O)NCCN=[N+]=[N-]</chem>

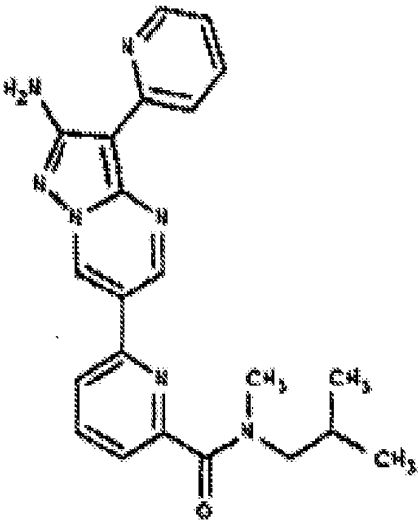
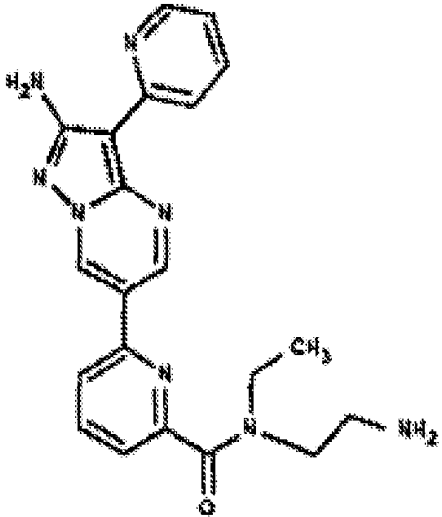
Comp. n° (V-)	Composto
115	 <p>Chemical structure of compound 115: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 8, and a 4-(diethylamino)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccc(cc3)N(CC)CC</chem>
116	 <p>Chemical structure of compound 116: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 8, and a 4-(4-ethynylbutyl)amino)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccc(cc3)N(CC)CCCC#N</chem>

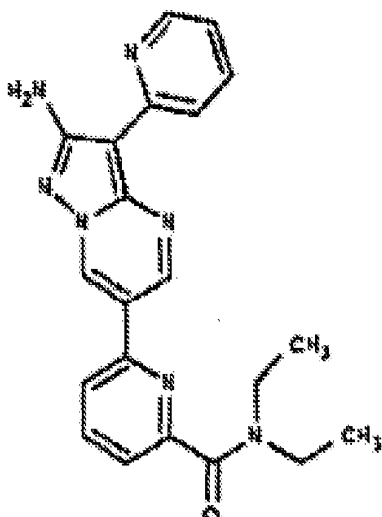
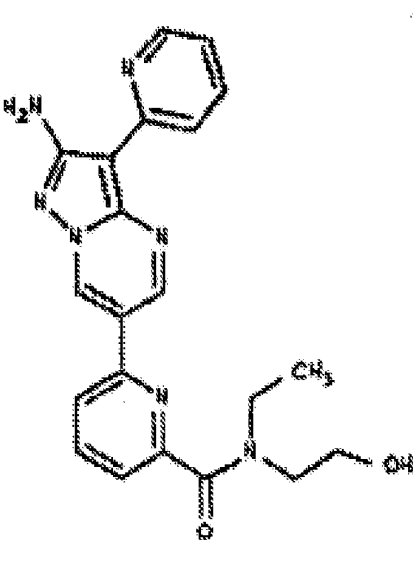
Comp. n° (V-)	Composto
117	 <p>Chemical structure of compound 117: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at its 4-position and has a methyl piperidin-1-yl carbonyl group at its 2-position.</p> <chem>COCOCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3cc4c(nc5cc(N)nc34)cc5</chem>
118	 <p>Chemical structure of compound 118: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-(methylamino)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at its 4-position and has a methylamino carbonyl group at its 2-position.</p> <chem>CN(C)C(=O)c1ccncc1-c2cc3c(nc4cc(N)nc23)cc4</chem>

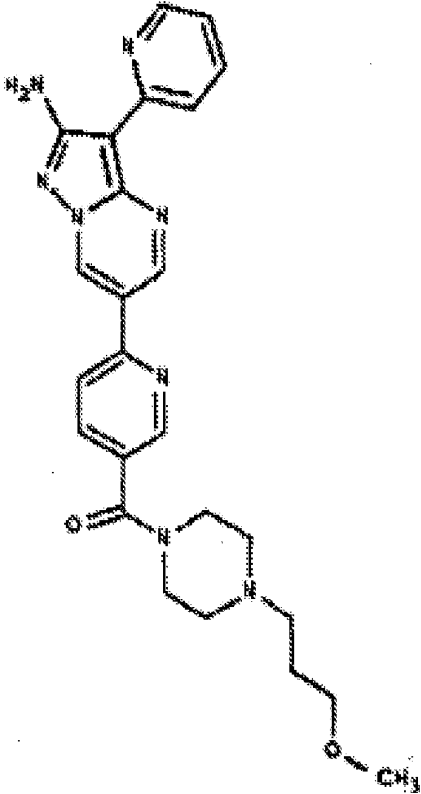
Comp. n° (V-)	Composto
119	 <p>Chemical structure of compound 119: A quinazoline core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-aminophenyl group at position 7, and a (3-aminopropyl)carbamoyl group at position 8.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC(=O)NCCN)ccc3nc2</chem>
120	 <p>Chemical structure of compound 120: A quinazoline core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-aminophenyl group at position 7, and a (3-(methylamino)propyl)carbamoyl group at position 8.</p> <chem>CNCCNc1ccc(cc1)C2=CN3C(=N2)C(=CN3)c4cc(N)ccc4</chem>

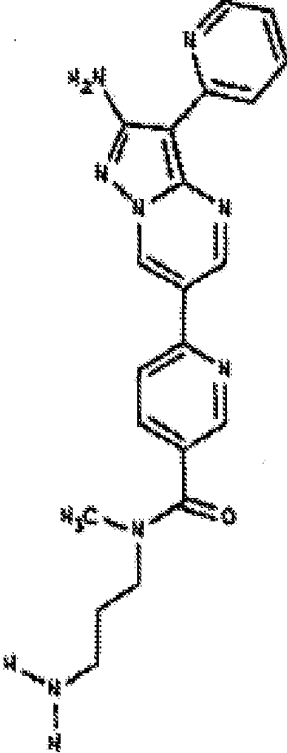
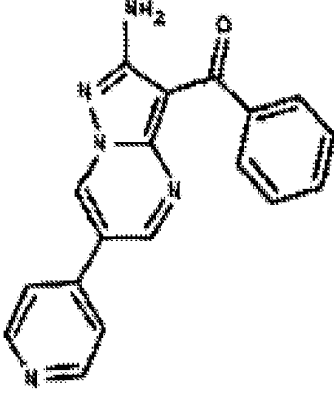
Comp. n° (V-)	Composto
121	 <p>Chemical structure of compound 121: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCCC5N6CCCC6</chem>
122	 <p>Chemical structure of compound 122: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(4-aminobutyl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCC5N</chem>

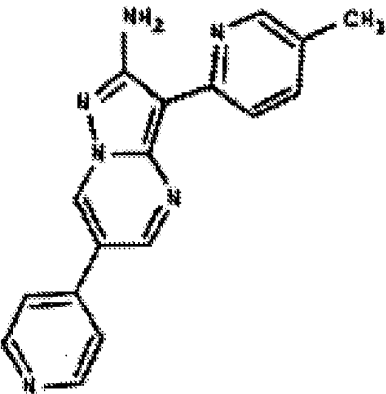
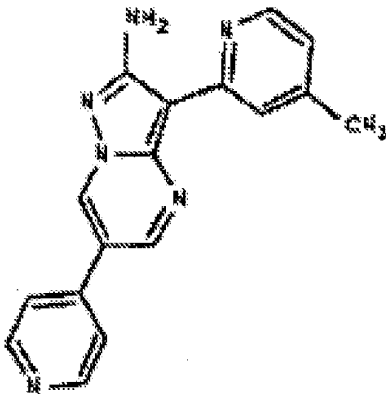
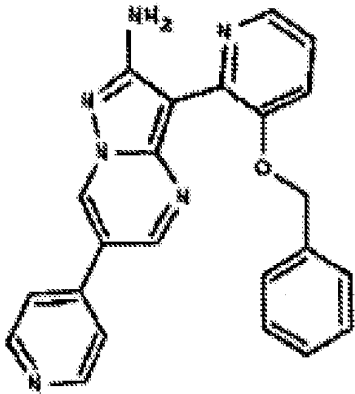
Comp. n° (V-)	Composto
123	 <p>Chemical structure of compound 123: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position of the pyrimidine ring is substituted with a 4-aminophenyl group. The 7-position of the pyrimidine ring is substituted with a 2-(4-(2-(4-aminophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)pyridine-3-carbonyl group. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a carbonyl group, which is linked to a cyclobutyl ring.</p>
124	 <p>Chemical structure of compound 124: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position of the pyrimidine ring is substituted with a 4-aminophenyl group. The 7-position of the pyrimidine ring is substituted with a 2-(4-(2-(4-aminophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)pyridine-3-carbonyl group. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a carbonyl group, which is linked to a tertiary amine. The tertiary amine is substituted with a methyl group and a 2-(dimethylamino)ethyl group.</p>

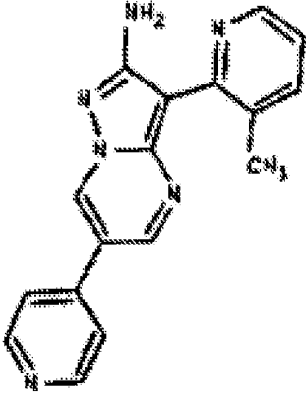
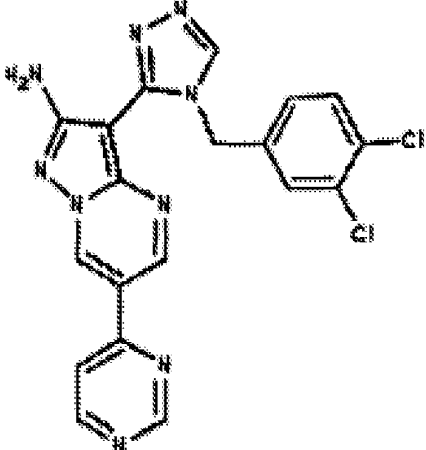
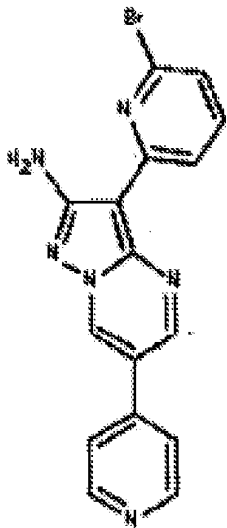
Comp. n° (V-)	Composto
125	 <p>Chemical structure of compound 125: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-isobutylamino)pyridin-3-yl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccncc4C(=O)NCC(C)C</chem>
126	 <p>Chemical structure of compound 126: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-aminoethylamino)pyridin-3-yl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccncc4C(=O)NCCN</chem>

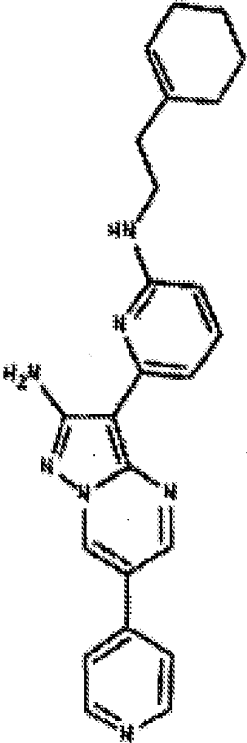
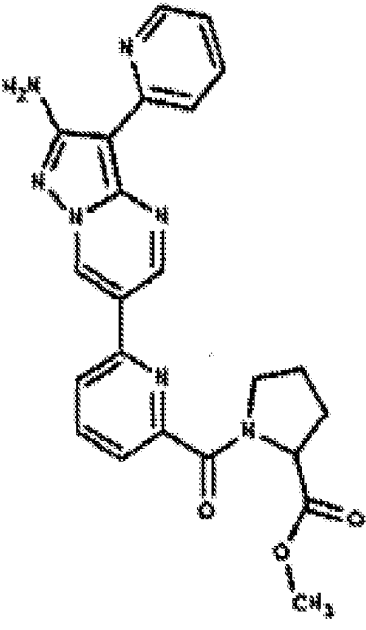
Comp. n° (V-)	Composto
127	 <p>Chemical structure of compound 127: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 2-(diethylamino)acetyl group at position 6.</p> <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn34)C(=N)Nc5ccccc52)C</chem>
128	 <p>Chemical structure of compound 128: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 2-(diethylamino)acetyl group at position 6.</p> <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn34)C(=N)Nc5ccccc52)C</chem>

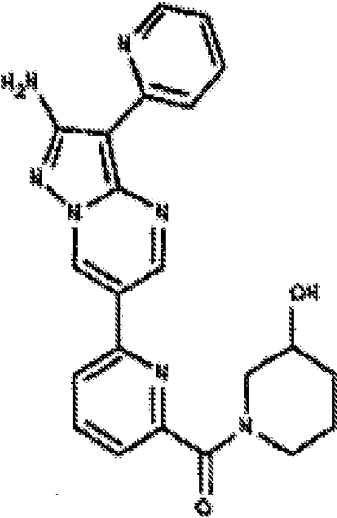
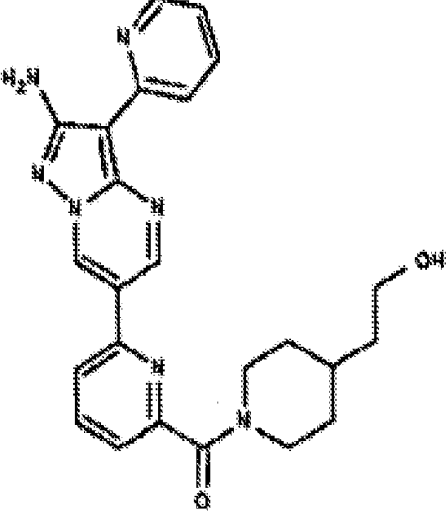
Comp. n° (V-)	Composto
129	 <p>The chemical structure of compound 129 is a complex molecule. It features a central pyrimidine ring system. At the 2-position of the pyrimidine, there is a phenyl ring. At the 4-position, there is a pyridine ring. At the 6-position, there is a carbonyl group (C=O) which is part of an amide linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 3-methoxypropyl chain (CH₂CH₂CH₂OC(=O)CH₃). The pyridine ring is also substituted with a 2-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the 2-position).</p>

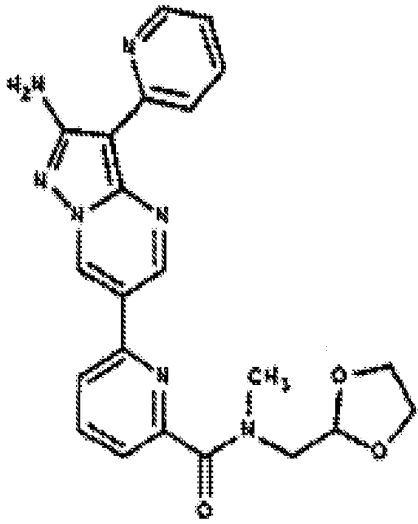
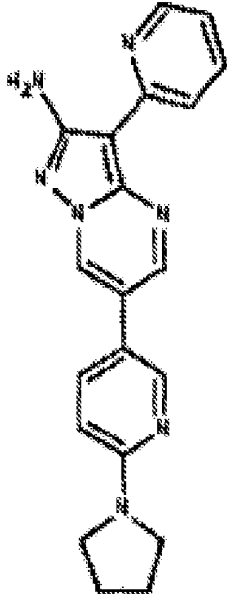
Comp. n° (V-)	Composto
130	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3)C=C(C4=CC=CC=C4)CC5=CC=CC=N5C(=O)N(C)CCCCN(C)C</chem>
131	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3)C=C(C4=CC=CC=N4)C(=O)C5=CC=CC=C5</chem>

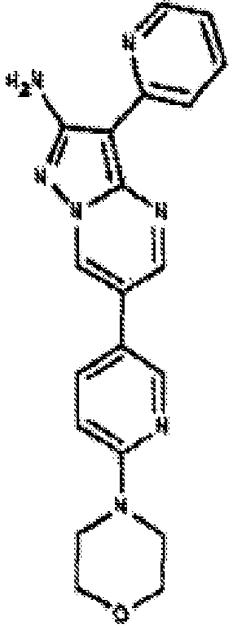
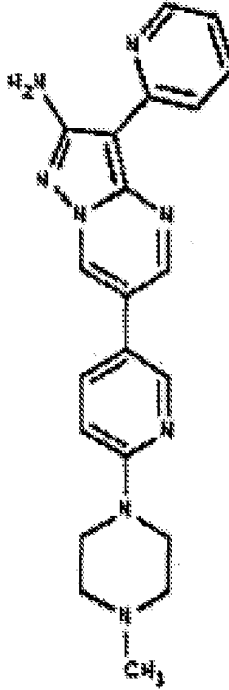
Comp. n° (V-)	Composto
132	 <chem>Cc1cccc1N=C2C(=N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)N2C=C5C=CC(=C5)N)N</chem>
133	 <chem>Cc1cccc1N=C2C(=N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)N2C=C5C=CC(=C5)N)N</chem>
134	 <chem>COc1ccccc1COC2C(=N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)N2C=C5C=CC(=C5)N)N</chem>

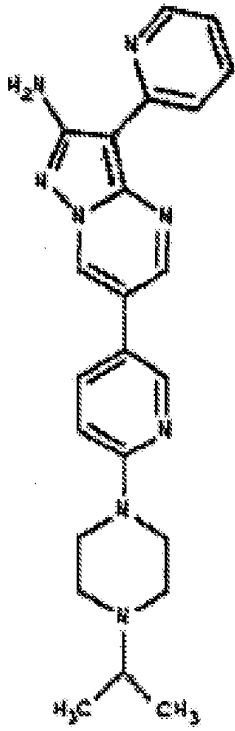
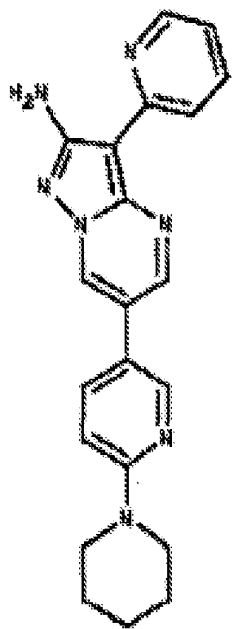
Comp. n° (V-)	Composto
135	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1C3=CC=CC=C3C4=CC(=CC=C4)C)C5=CC=CC=C5C</chem>
136	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)C5=C(C6=CC=CC=C6N5)N7C=CC(=CC=C7C8=CC(=CC=C8)Cl)C9=CC(=CC=C9)Cl</chem>
137	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5Br</chem>

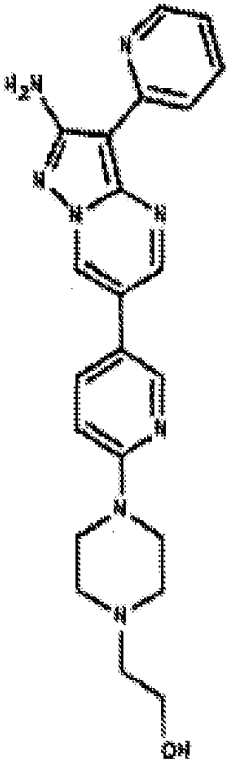
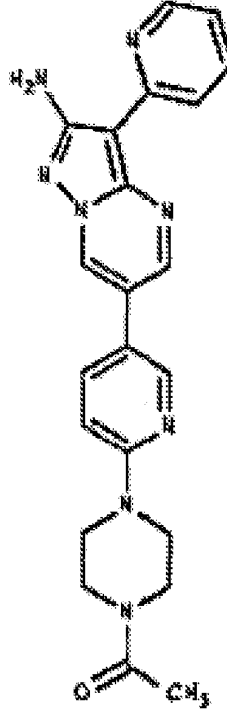
Comp. n° (V-)	Composto
138	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=CC=C3CC4=CC=CC=C4)nc2cc1-c1cccnc1</chem>
139	 <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2ccc(cc2-c3cccnc3-c4nc5c(N)nc6ccccc465)</chem>

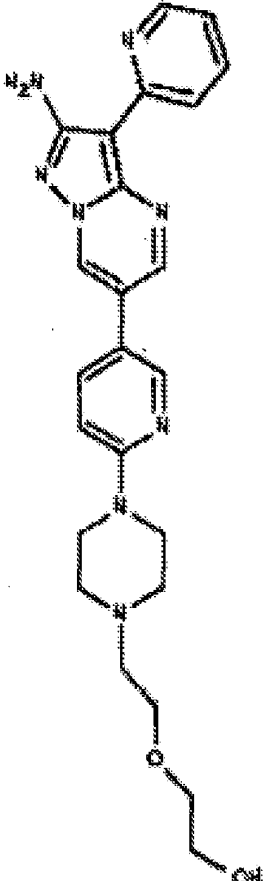
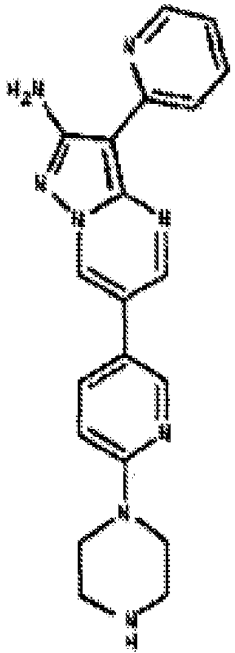
Comp. n° (V-)	Composto
140	 <p>Chemical structure of compound 140: A pyridine ring is connected at its 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has an amino group (-NH₂) at the 4-position and is connected at its 6-position to a pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group (-C(=O)-), which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxyl group (-OH) at the 4-position.</p>
141	 <p>Chemical structure of compound 141: A pyridine ring is connected at its 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has an amino group (-NH₂) at the 4-position and is connected at its 6-position to a pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group (-C(=O)-), which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at the 4-position.</p>

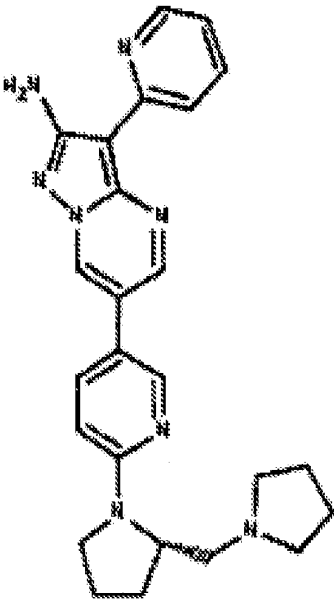
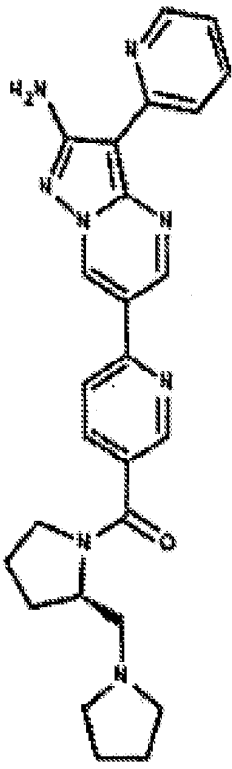
Comp. n° (V-)	Composto
142	 <p>Chemical structure of compound 142: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 2-aminophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-(2-((2S)-2-methyl-1,3-dioxol-2-yl)ethyl)pyridin-2-yl group.</p>
143	 <p>Chemical structure of compound 143: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 2-aminophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-(cyclopentyl)pyridin-2-yl group.</p>

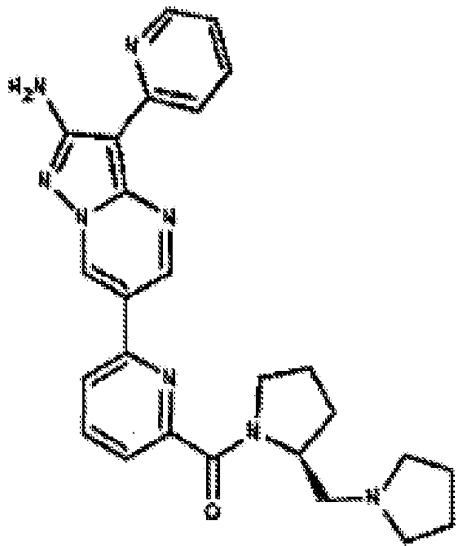
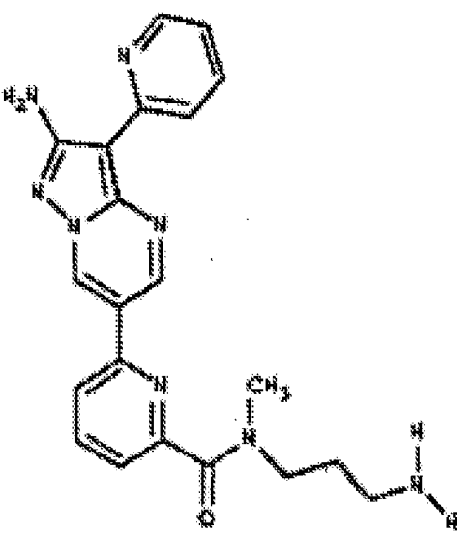
Comp. n° (V-)	Composto
144	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccncc3-c4cccnc4N5CCOCC5</chem>
145	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccncc3-c4cccnc4N5CCN(C)CC5</chem>

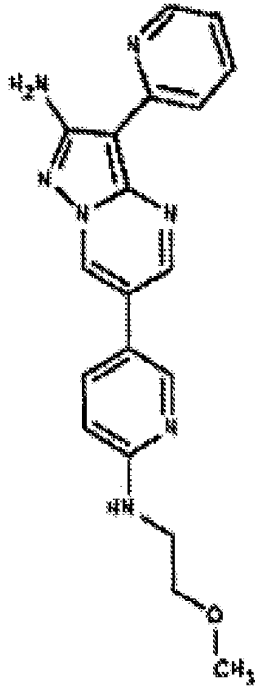
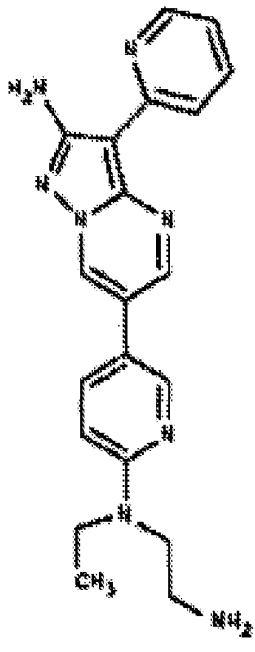
Comp. n° (V-)	Composto
146	 <p>The chemical structure of compound 146 consists of a 1H-indazole ring system. At position 3 of the indazole, there is an amino group (-NH₂). At position 4, there is a 2-phenylindol-1-yl group. At position 7, there is a 4-(4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl group. The isopropylamino group is represented as a nitrogen atom connected to a CH(CH₃)₂ group.</p>
147	 <p>The chemical structure of compound 147 is similar to compound 146, but it lacks the isopropylamino group. It features a 1H-indazole ring system with an amino group (-NH₂) at position 3, a 2-phenylindol-1-yl group at position 4, and a 4-(4-pyridin-2-yl)pyridin-2-yl group at position 7.</p>

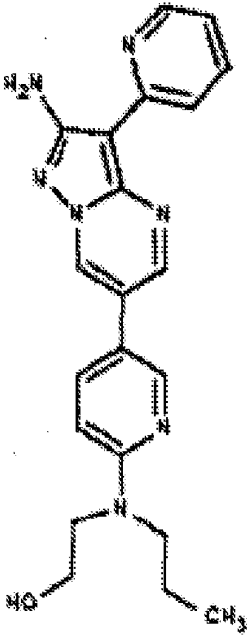
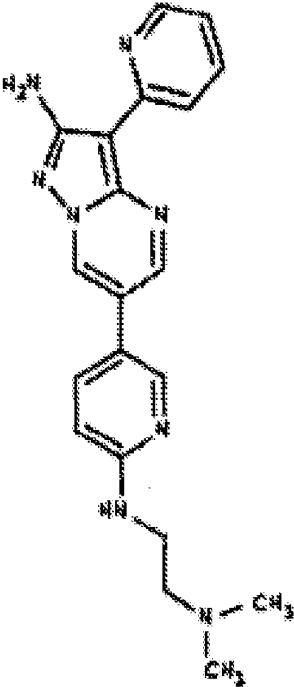
Comp. n° (V-)	Composto
148	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccncc4N5CCN(CC5)CCO</chem>
149	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)N2C=CC=C2-c3cc4nc(ccn4c3-c5ccccc5N)-c6ccncc6</chem>

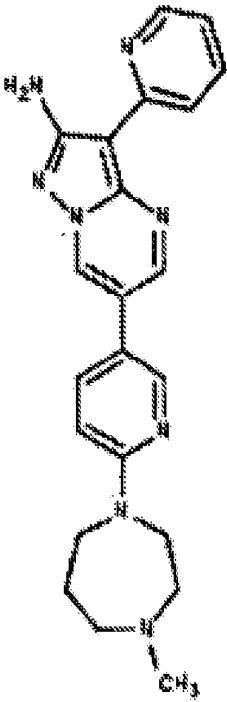
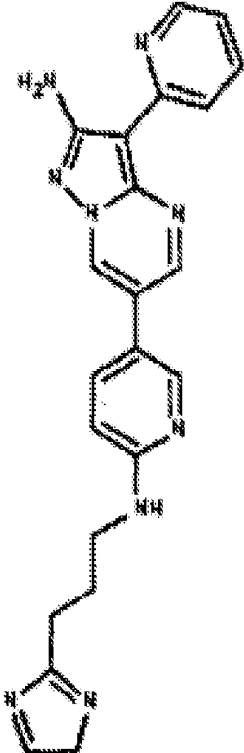
Comp. n° (V-)	Composto
150	 <p>Chemical structure of compound 150: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl ring. This pyridine ring is further connected to a piperidine ring, which is linked via a 2-(2-hydroxyethyl)oxy chain to a terminal hydroxyl group.</p>
151	 <p>Chemical structure of compound 151: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl ring. This pyridine ring is further connected to a piperidine ring.</p>

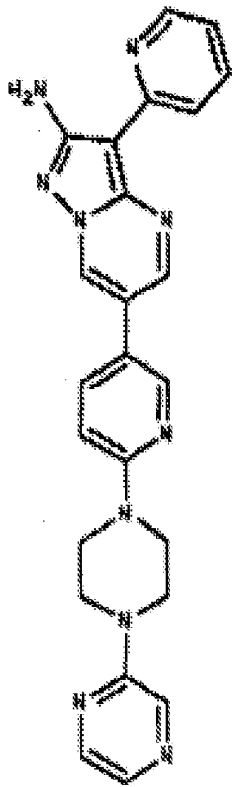
Comp. n° (V-)	Composto
152	 <p>Chemical structure of compound 152: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)butyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p>
153	 <p>Chemical structure of compound 153: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)butyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p>

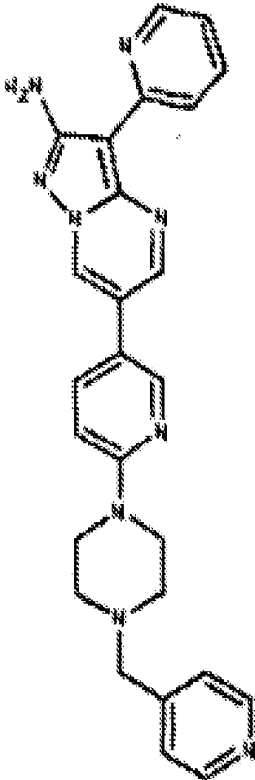
Comp. n° (V-)	Composto
154	 <p>Chemical structure of compound 154: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is connected at position 4 to a pyridine ring, which is further substituted at position 3 with a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a cyclopentyl ring, which is in turn connected via a methylene group to another cyclopentyl ring.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccccc3C(=O)N[C@H]4CCCC4CCN5CCCC5</chem>
155	 <p>Chemical structure of compound 155: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is connected at position 4 to a pyridine ring, which is further substituted at position 3 with a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a nitrogen atom, which is substituted with a methyl group and a 4-amino-1-butyl chain.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccccc3C(=O)N(C)CCCCN</chem>

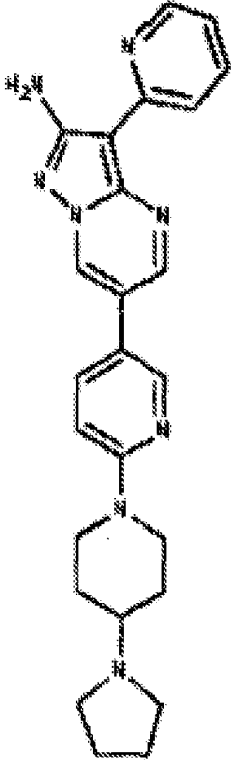
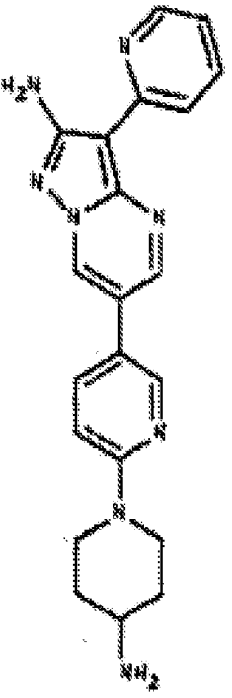
Comp. n° (V-)	Composto
156	 <p>Chemical structure of compound 156: A thienopyrimidine core substituted with a phenyl group at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(methoxymethyl)pyrimidin-2-yl group at position 6.</p> <chem>COCCNc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4)cc(c3c2)c5ccccc5</chem>
157	 <p>Chemical structure of compound 157: A thienopyrimidine core substituted with a phenyl group at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(2-aminoethyl)pyrimidin-2-yl group at position 6.</p> <chem>NCCNc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4)cc(c3c2)c5ccccc5</chem>

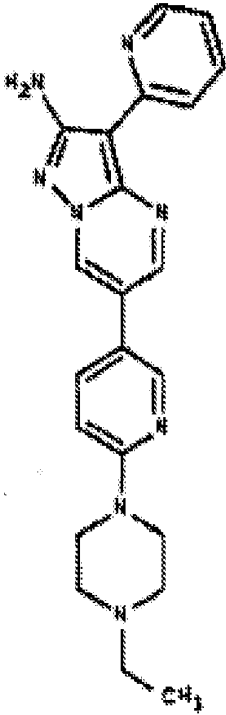
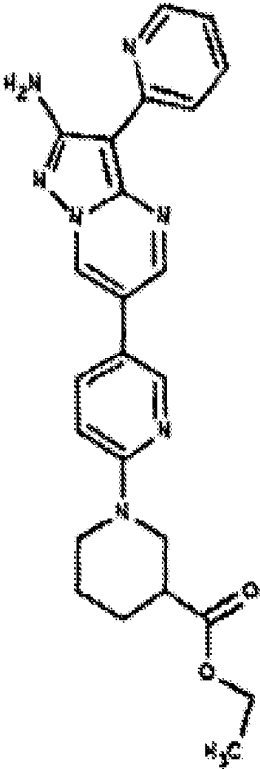
Comp. n° (V-)	Composto
158	 <p>Chemical structure of compound 158: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at its 3-position with a 2-hydroxyethylpropylamino group ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$).</p>
159	 <p>Chemical structure of compound 159: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at its 3-position with a 2-(dimethylamino)ethylamino group ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$).</p>

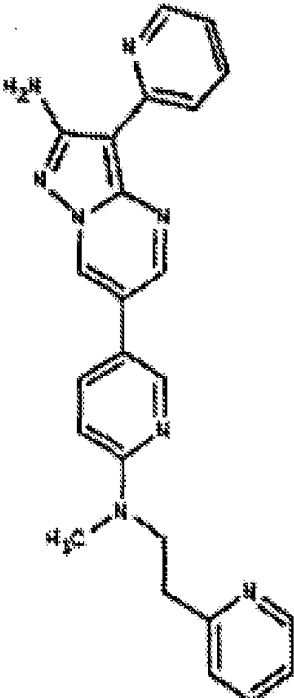
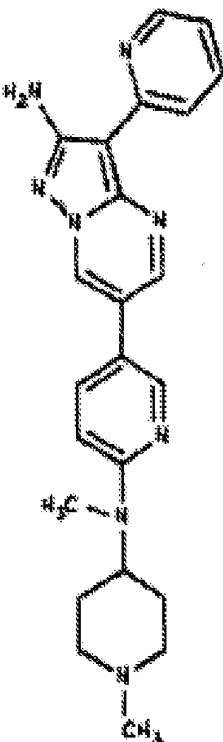
Comp. n° (V-)	Composto
160	 <p>Chemical structure of compound 160: A 2-phenyl-4-aminoimidazo[1,2-a]pyrimidine core is connected at the 6-position to a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)pyridine moiety. The structure consists of an imidazopyrimidine ring system with an amino group at position 4 and a phenyl group at position 2. This is linked at position 6 to a pyridine ring, which is further linked at its 4-position to the nitrogen of an N-methylpiperidine ring.</p>
161	 <p>Chemical structure of compound 161: A 2-phenyl-4-aminoimidazo[1,2-a]pyrimidine core is connected at the 6-position to a 4-(3-(1H-imidazol-2-yl)propyl)pyridine moiety. The structure consists of an imidazopyrimidine ring system with an amino group at position 4 and a phenyl group at position 2. This is linked at position 6 to a pyridine ring, which is further linked at its 4-position to a propyl chain. The other end of the propyl chain is attached to the 2-position of an imidazole ring.</p>

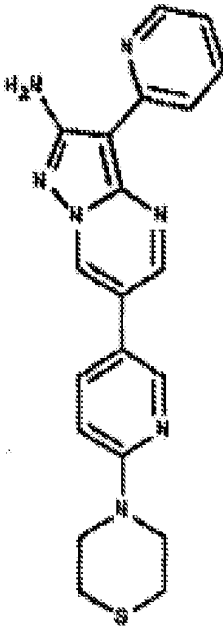
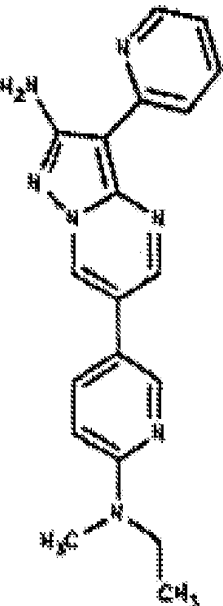
Comp. n ^o (V-)	Composto
162	 <p>The chemical structure of compound 162 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This central ring is substituted at the 2-position with a 4-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the para position). It is also substituted at the 6-position with a 4-(4-(4-(pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)phenyl)phenyl group. This side chain consists of a phenyl ring connected to a pyridine ring, which is in turn connected to a piperidine ring, which is finally connected to another phenyl ring that is substituted at the para position with a pyridine ring.</p>

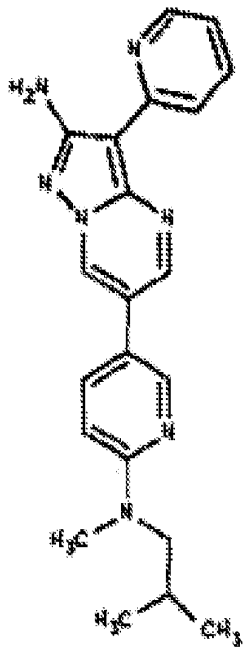
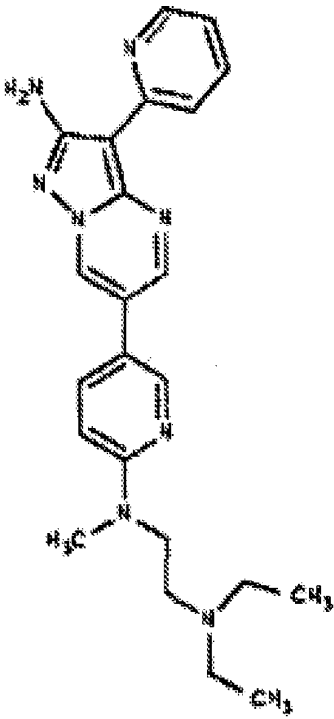
Comp. n° (V-)	Composto
163	 <p>The chemical structure of compound 163 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This ring is substituted at the 2-position with a 4-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the para position). At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a 4-(4-(benzyl(piperidin-1-yl)amino)phenyl)phenyl group. This group consists of a phenyl ring connected at its para position to another phenyl ring, which is in turn connected at its para position to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected at its nitrogen atom to a benzyl group (a methylene group attached to a phenyl ring).</p>

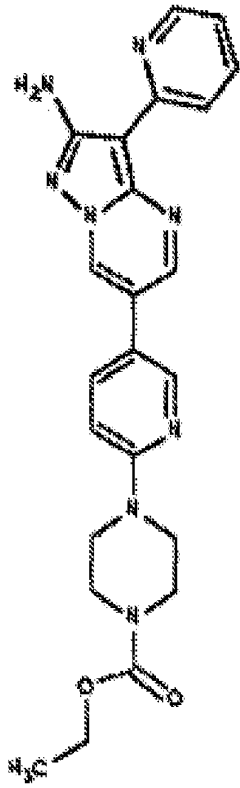
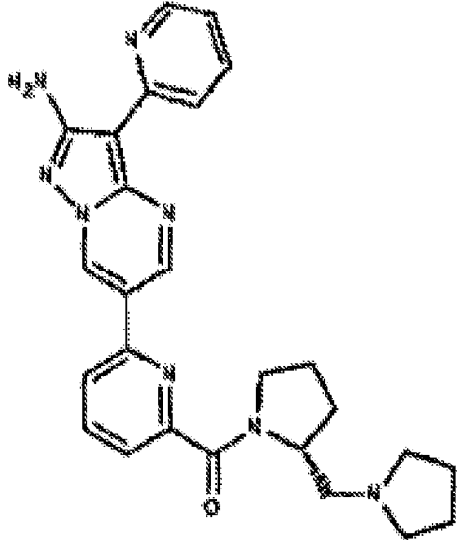
Comp. n° (V-)	Composto
164	 <p>The chemical structure of compound 164 consists of a 1H-indazole ring system. At position 3 of the indazole, there is an amino group (-NH₂). At position 4, there is a phenyl ring. At position 7, there is a 4-pyridyl group. This pyridine ring is connected at its 4-position to the 1-position of a piperidine ring. The piperidine ring is further connected at its 4-position to the nitrogen atom of a pyrrolidine ring.</p>
165	 <p>The chemical structure of compound 165 is similar to compound 164, featuring a 1H-indazole ring system with an amino group (-NH₂) at position 3, a phenyl ring at position 4, and a 4-pyridyl group at position 7. The pyridine ring is connected at its 4-position to the 1-position of a piperidine ring. However, instead of a pyrrolidine ring, the piperidine ring is connected at its 4-position to an amino group (-NH₂).</p>

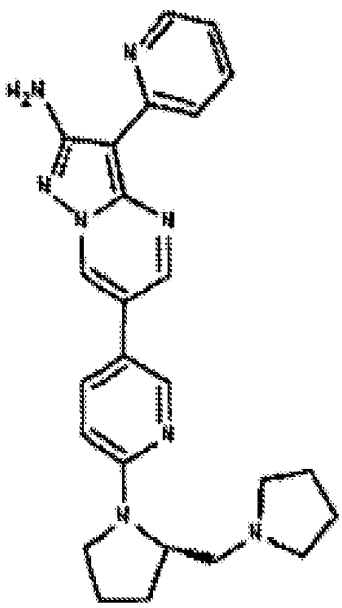
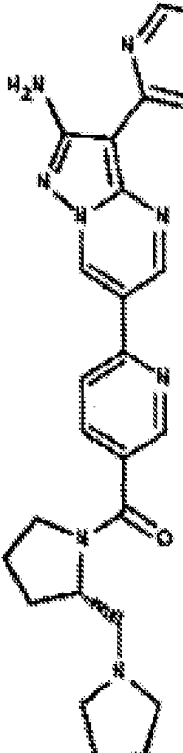
Comp. n° (V-)	Composto
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is connected to a piperidine ring, which is terminated with an ethyl group (CH₂CH₃).</p>
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is connected to a piperidine ring, which is terminated with an ethyl ester group (CH₂CH₃COO).</p>

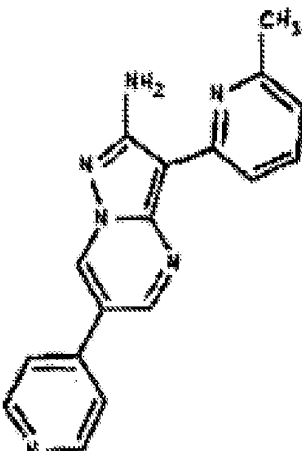
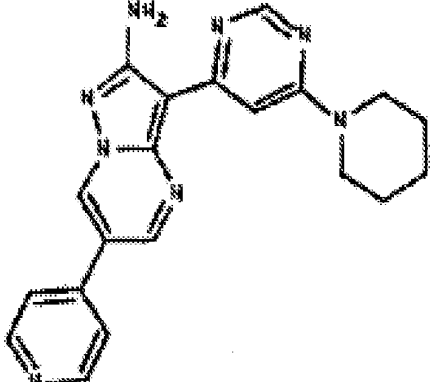
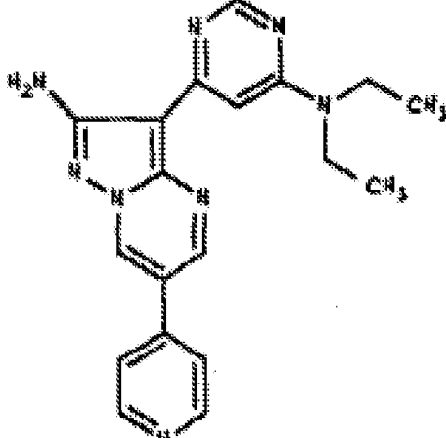
Comp. n° (V-)	Composto
168	 <p>Chemical structure of compound 168: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a 2-phenyl group. At position 6, there is a 4-(2-(4-pyridyl)ethyl)amino group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>
169	 <p>Chemical structure of compound 169: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a 2-phenyl group. At position 6, there is a 4-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)amino group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>

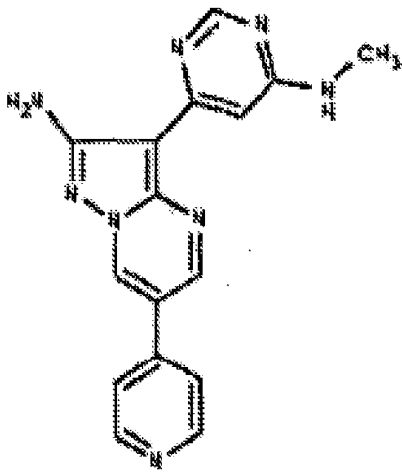
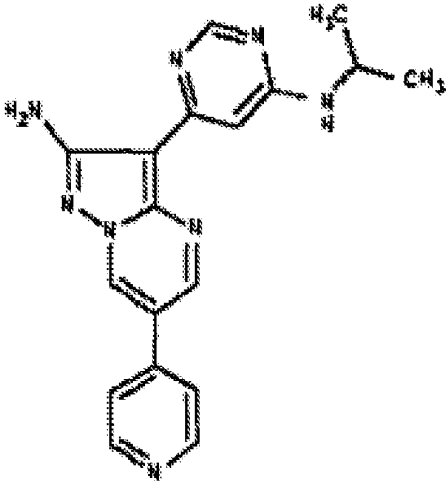
Comp. n° (V-)	Composto
170	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2c4ccccc4c5cc6ccncc6cc5N</chem>
171	 <chem>CCN(CC)c1ccncc1-c2cc3c(c1)c4ccn(c4)cc2c5ccccc5N</chem>

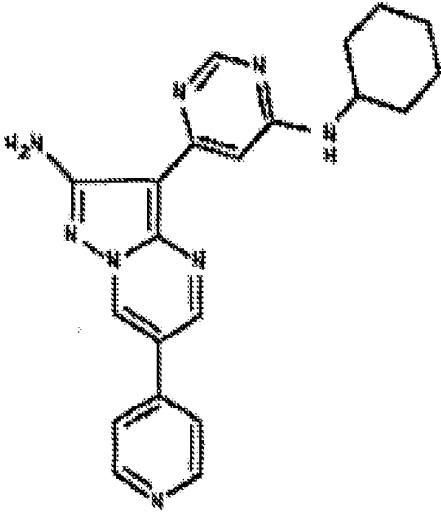
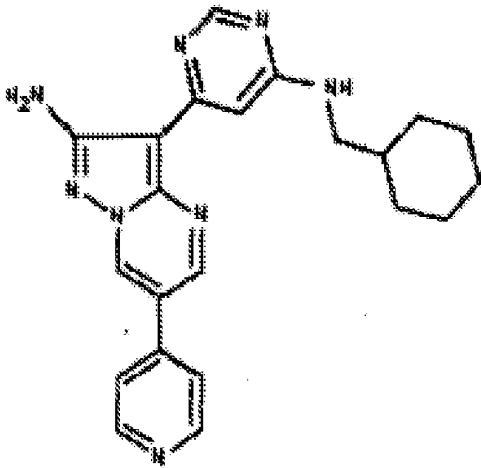
Comp. n° (V-)	Composto
172	 <p>Chemical structure of compound 172: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CC(C)CN(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=NC4=CC=CC=C4N3)C5=CC=CC=C5</chem>
173	 <p>Chemical structure of compound 173: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-diethylpiperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CCN(CC)CN(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=NC4=CC=CC=C4N3)C5=CC=CC=C5</chem>

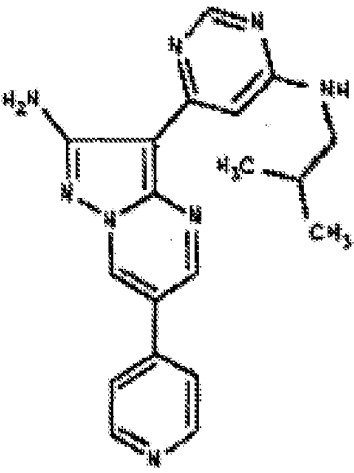
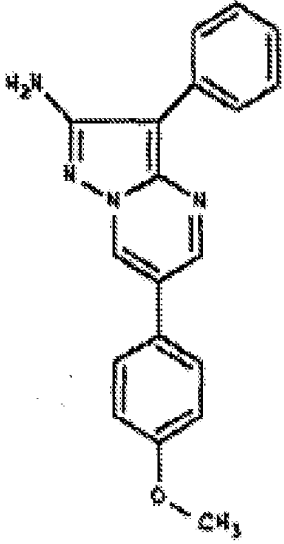
Comp. n° (V-)	Composto
174	 <p>Chemical structure of compound 174: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is part of an ethyl ester moiety.</p>
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further linked to a carbonyl group. The carbonyl group is part of an amide linkage to a pyrrolidine ring, which is further connected to another pyrrolidine ring via a methylene group.</p>

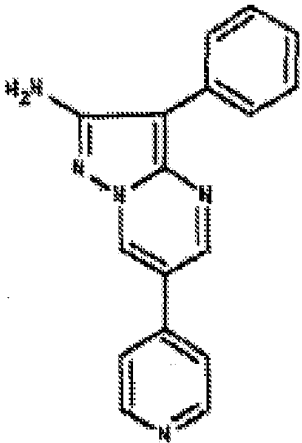
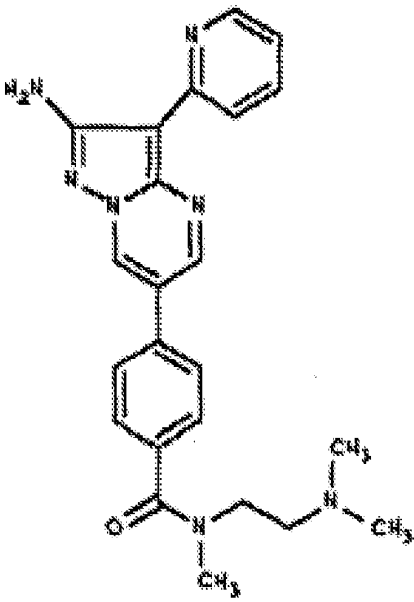
Comp. n° (V-)	Composto
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A 4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at its 2-position to a pyridine ring, which is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This third pyridine ring is connected at its 2-position to a pyridine ring, which is finally connected at its 4-position to a pyridine ring. The terminal pyridine ring at the bottom has an amino group (-NH₂) at the 2-position. The terminal pyridine ring at the top has a pyridine ring attached at its 4-position.</p>
177	 <p>Chemical structure of compound 177: A 4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at its 2-position to a pyridine ring, which is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This third pyridine ring is connected at its 2-position to a pyridine ring, which is finally connected at its 4-position to a pyridine ring. The terminal pyridine ring at the bottom has an amino group (-NH₂) at the 2-position. The terminal pyridine ring at the top has a pyridine ring attached at its 4-position.</p>

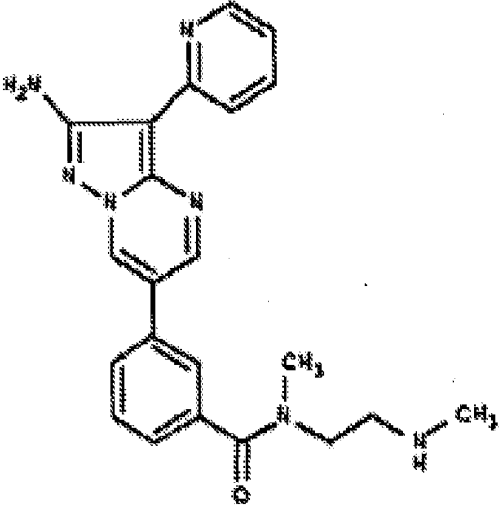
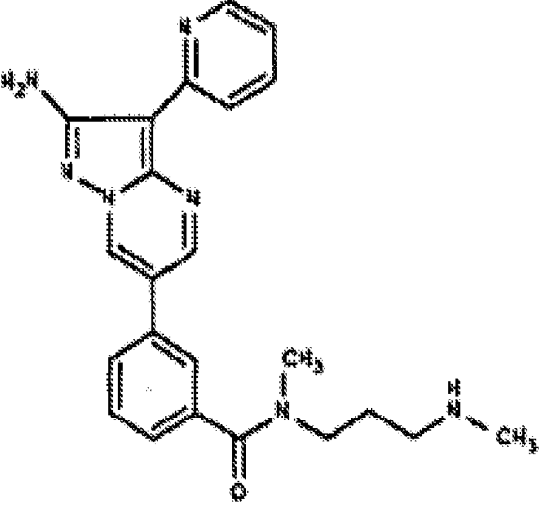
Comp. n° (V-)	Composto
178	 <chem>Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n3)c4ccccc4N</chem>
179	 <chem>C1CCNCC1-c2cc3c(cc2n3)c4ccccc4N</chem>
180	 <chem>CCN(CC)-c1cc2c(cc1n2)c3ccccc3N</chem>

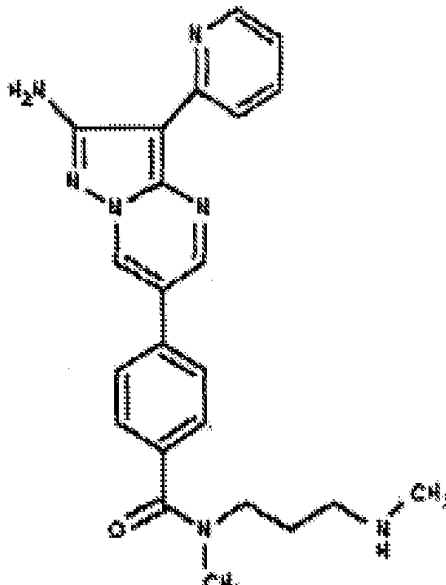
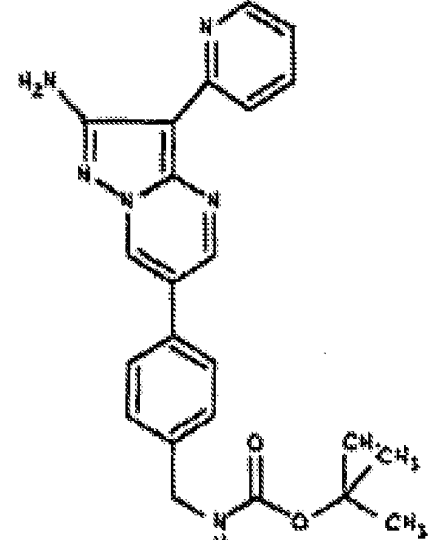
Comp. n° (V-)	Composto
181	 <chem>CCNc1ccnc(c1)-c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)N</chem>
182	 <chem>CC(C)Nc1ccnc(c1)-c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)N</chem>

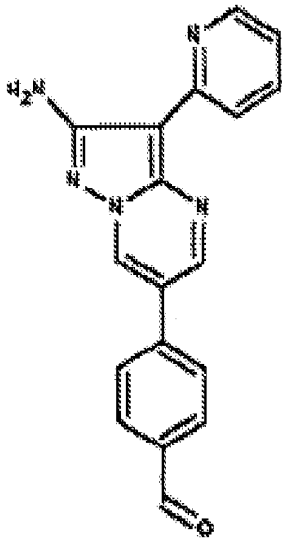
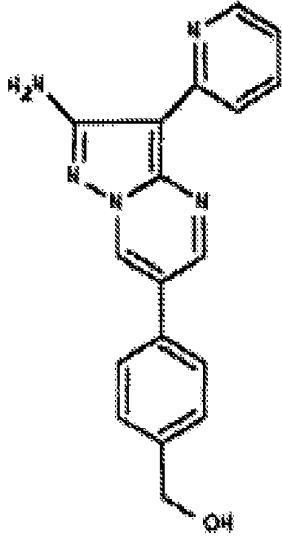
Comp. n° (V-)	Composto
183	
184	

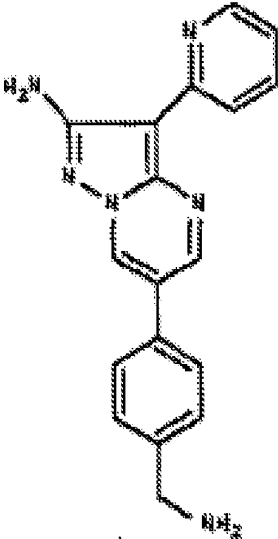
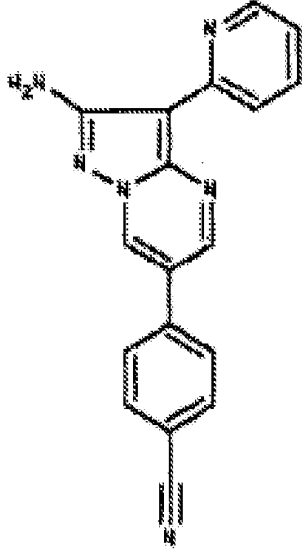
Comp. n° (V-)	Composto
185	
186	

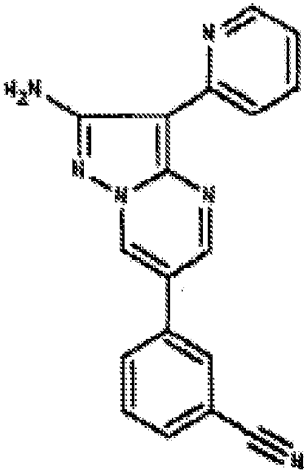
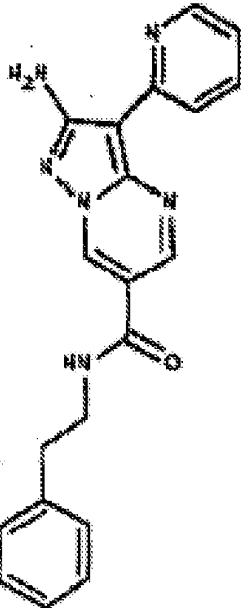
Comp. n° (V-)	Composto
187	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2c4cc5ccncc5cc4</chem>
188	 <chem>CC(C)(C)NC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)c4cc5ccncc5cn4c3c2N</chem>

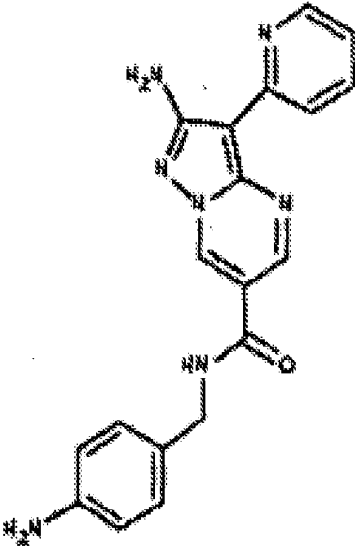
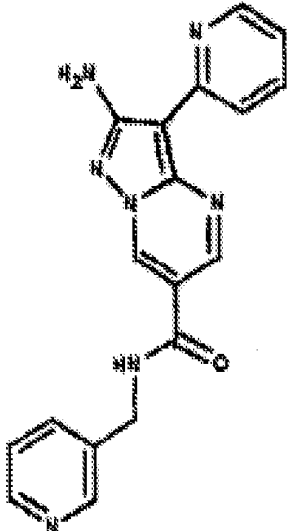
Comp. n° (V-)	Composto
189	 <p>Chemical structure of compound 189: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(N-methyl-3-aminopropyl)benzamide group at position 4.</p> <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3n[nH]c4c3nc(N)cc4n2</chem>
190	 <p>Chemical structure of compound 190: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(N-methyl-4-aminobutyl)benzamide group at position 4.</p> <chem>CN(C)CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3n[nH]c4c3nc(N)cc4n2)N</chem>

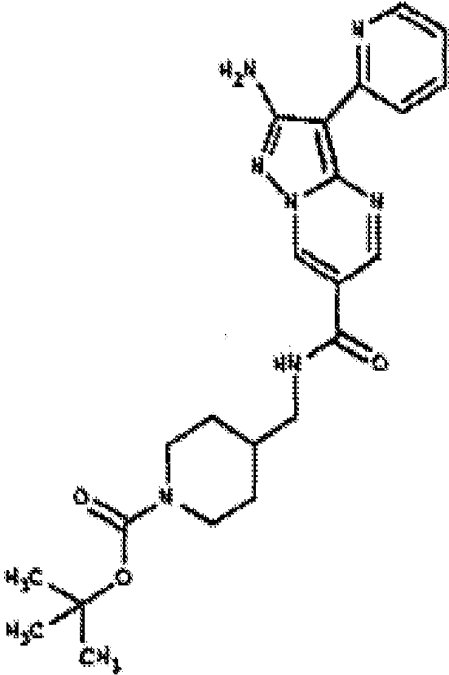
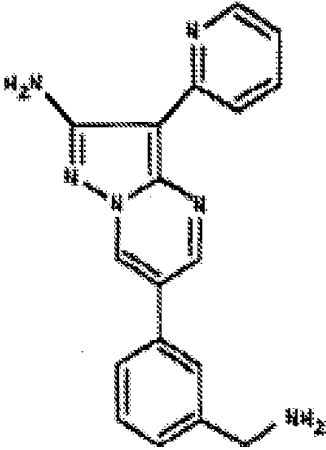
Comp. n ^o (V-)	Composto
191	 <p>Chemical structure of compound 191: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 3, an amino group at position 7, and a 4-(4-(dimethylamino)phenyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5c3c4)N</chem>
192	 <p>Chemical structure of compound 192: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 3, an amino group at position 7, and a 4-(4-((2S,3S)-2-ethyl-3-methylbutanoxy)benzyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CC(C)C(C)OC(=O)NCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5c3c4)N</chem>

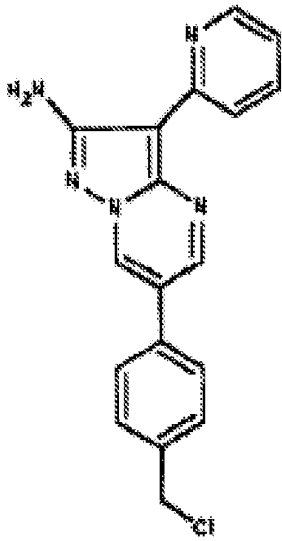
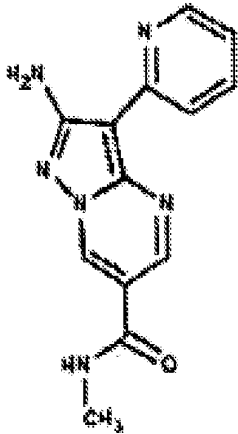
Comp. n° (V-)	Composto
193	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(C=O)cc3</chem>
194	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(CO)cc3</chem>

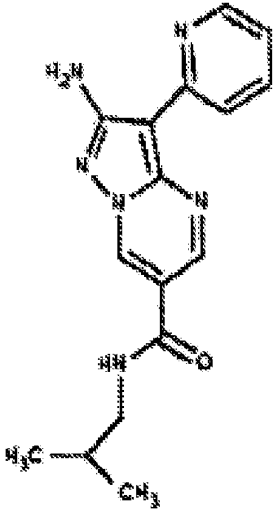
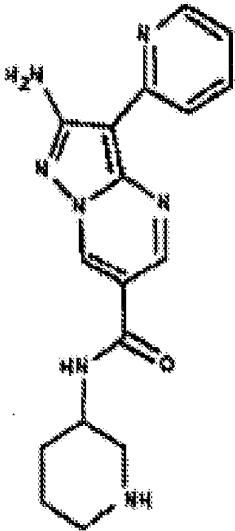
Comp. n° (V-)	Composto
195	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)C=C(c1ccc(CN)cc1)c1ccccc1</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)C=C(c1ccc(C#N)cc1)c1ccccc1</chem>

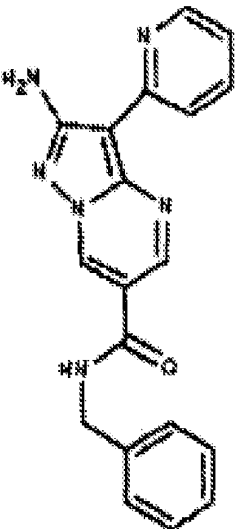
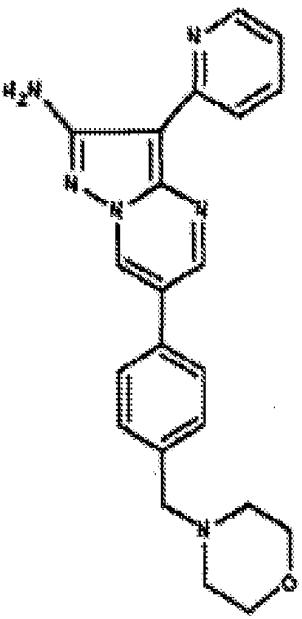
Comp. n° (V-)	Composto
197	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(C#N)ccc3nc2</chem>
198	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(C(=O)NCCc4ccccc4)nc3nc2</chem>

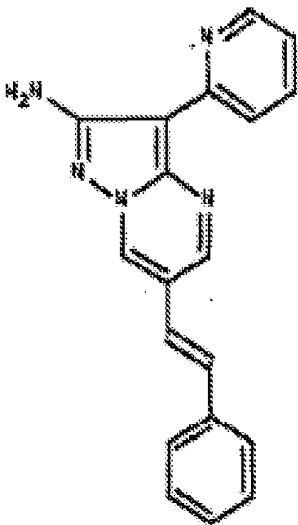
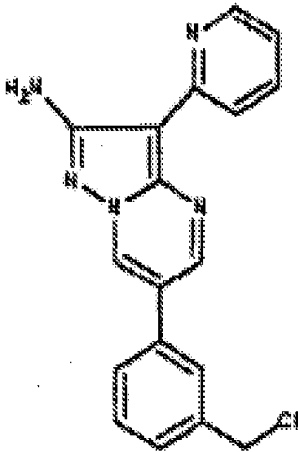
Comp. n ^o (V-)	Composto
199	 <chem>Nc1ccc(cc1)NC(=O)c2cc3c(nc4c3nc(C5=CC=CC=C5N)nc4N)cc(N)cc2N</chem>
200	 <chem>Nc1ccc(cc1)NC(=O)c2cc3c(nc4c3nc(C5=CC=CC=C5N)nc4N)cc(N)cc2N</chem>

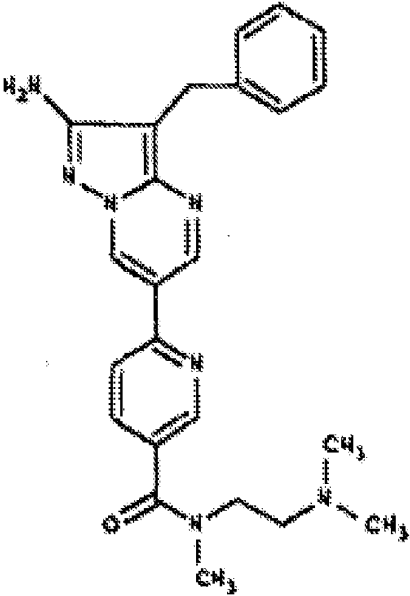
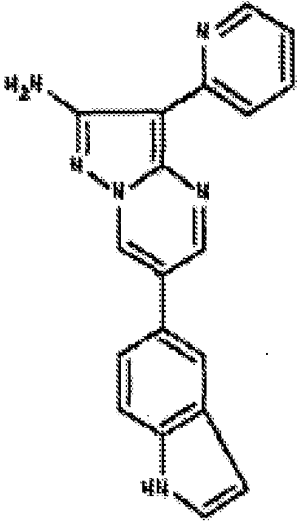
Comp. n° (V-)	Composto
201	 <p>Chemical structure of compound 201: A complex molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core is substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoyl group at position 6. The tert-butoxycarbonyl group is shown as a tert-butyl ester.</p>
202	 <p>Chemical structure of compound 202: A complex molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core is substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(benzylamino)phenyl group at position 6. The benzylamino group is shown as a benzyl group attached to an amino group.</p>

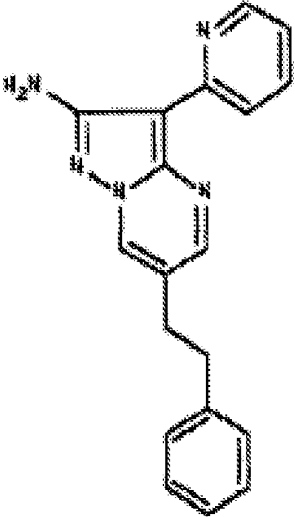
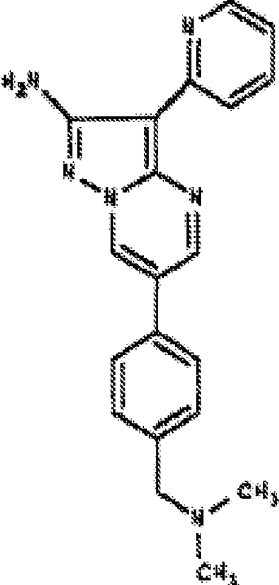
Comp. n° (V-)	Composto
203	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3nc2c4ccccc4n</chem>
204	 <chem>CNC(=O)c1nc2c(c1)c3cc(N)cc3nc2c4ccccc4n</chem>

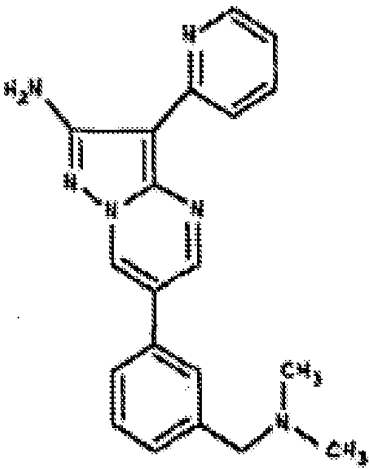
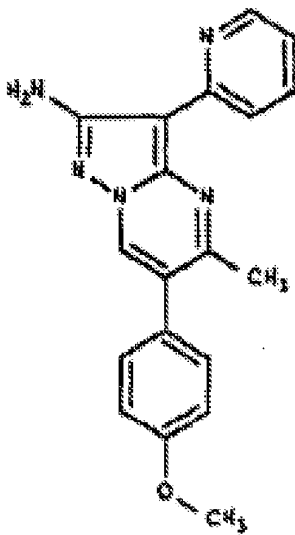
Comp. n° (V-)	Composto
205	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C(=O)N[C@H](C)C)c3ccccc3</chem>
206	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C(=O)N3CCCCC3)c4ccccc4</chem>

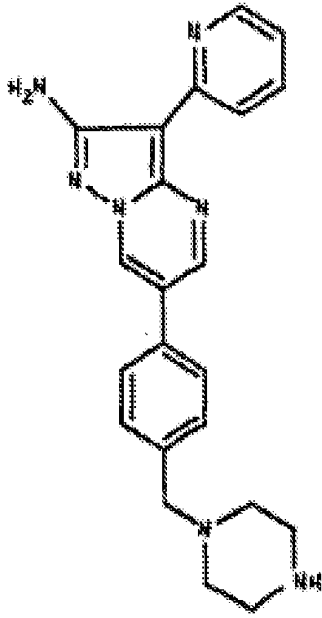
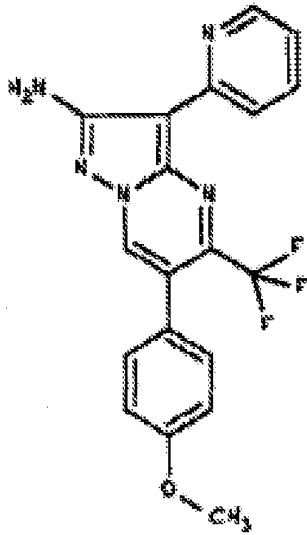
Comp. n° (V-)	Composto
207	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)C(=O)NCc3ccccc3</chem>
208	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccccc3CN4CCOCC4</chem>

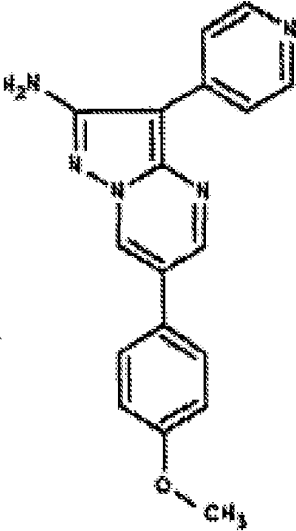
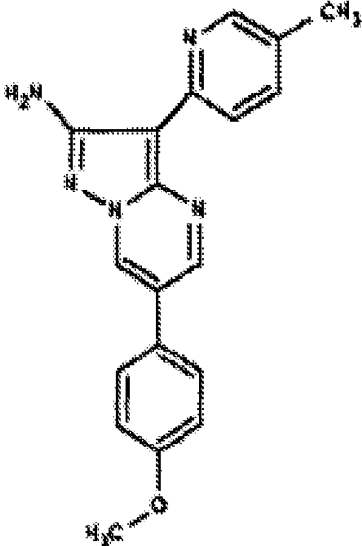
Comp. n ^o (V-)	Composto
209	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2C/C=C/c4ccccc4</chem>
210	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2c4ccccc4CCl</chem>

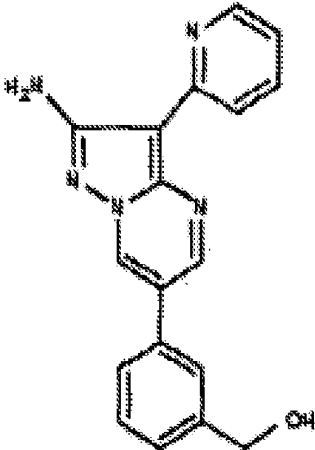
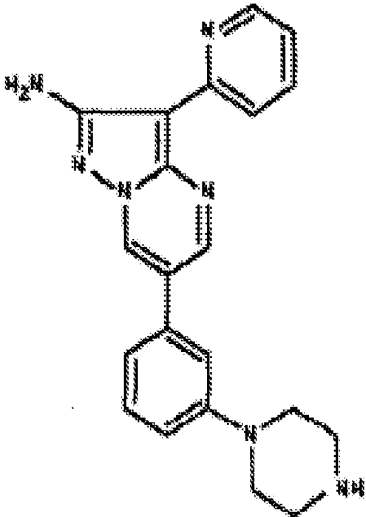
Comp. n° (V-)	Composto
211	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1Cc3ccccc3)cc4ccn(C)cc4</chem>
212	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccccc3)cc4c5cc[nH]c5cc4</chem>

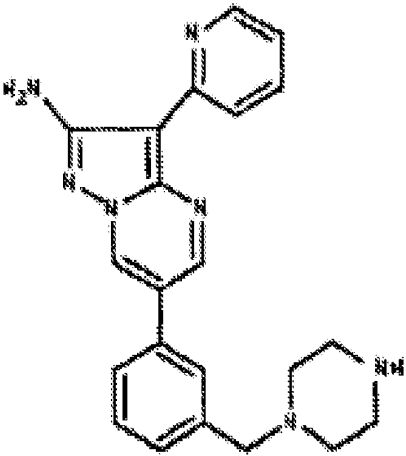
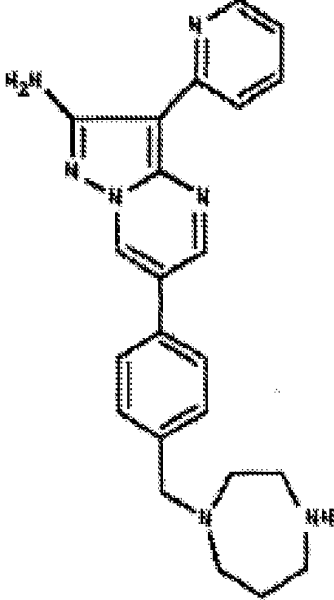
Comp. n° (V-)	Composto
213	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)CCc3ccccc3</chem>
214	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccc(cc3CN(C)C)</chem>

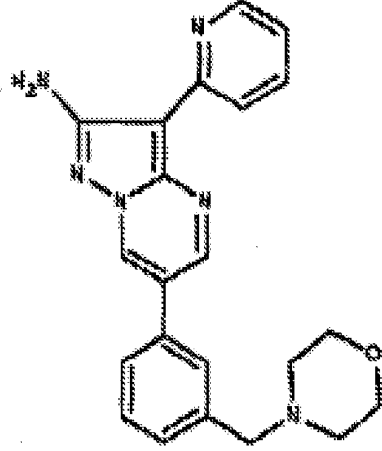
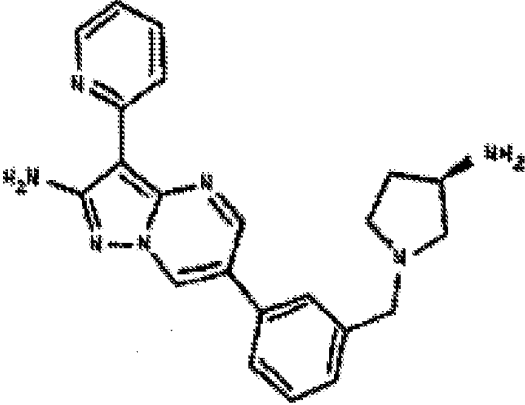
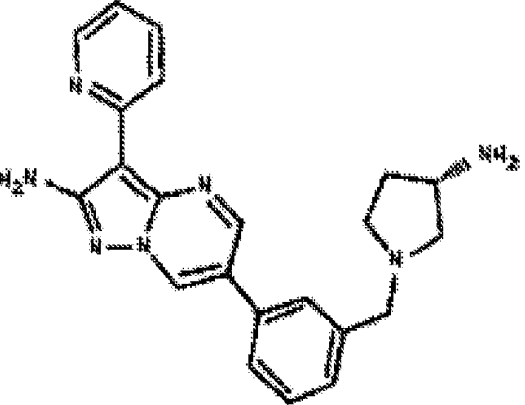
Comp. n° (V-)	Composto
215	 <chem>CN(C)CCc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(c3n2)C(=N)Nc4c5ccccc5</chem>
216	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(c3n2)C(=N)Nc4c5ccccc5C</chem>

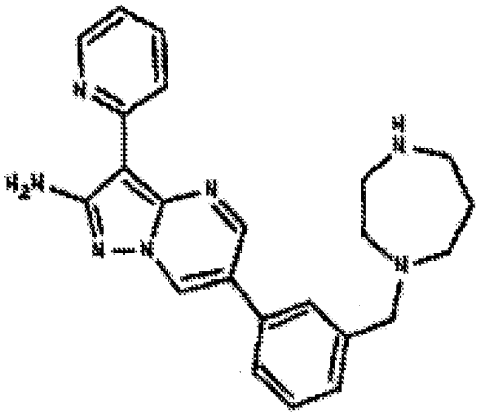
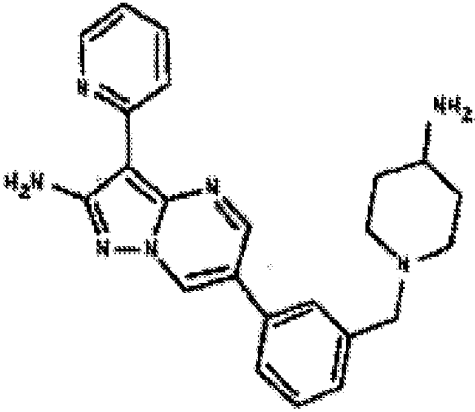
Comp. n° (V-)	Composto
217	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3CN4CCCCC4)nc2c5ccncc5</chem>
218	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CNC3=C(N2)C(=C4C(=C3)N=CN4)C5=CC=CC=C5N6CCCCC6)C(F)(F)F</chem>

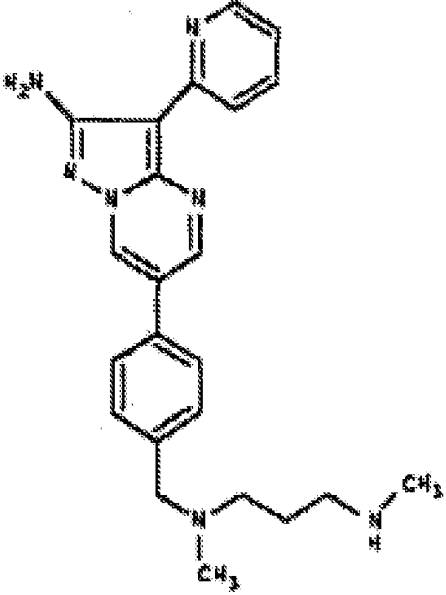
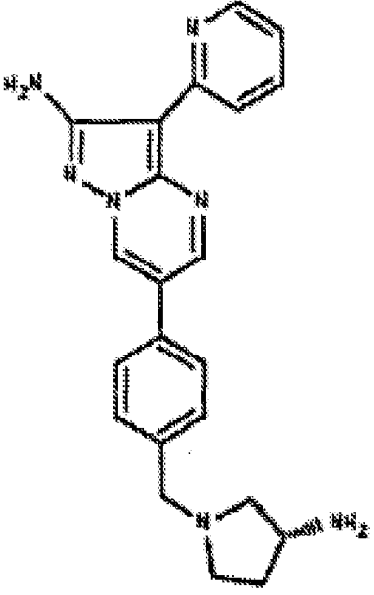
Comp. n° (V-)	Composto
219	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4ccncc4-c5ccc(OC)cc5-c6ccncc6</chem>
220	 <chem>Cc1ccncc1-c2c3c(c2)c4ccncc4n3-c5ccc(OC)cc5-c6ccncc6</chem>

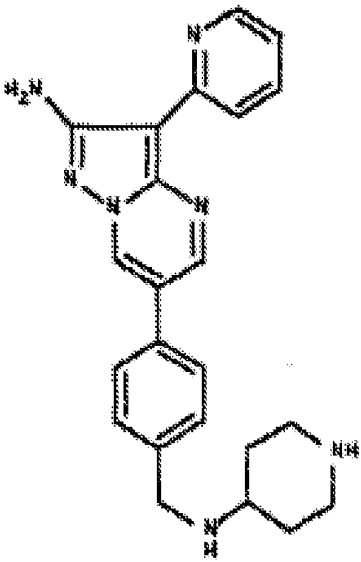
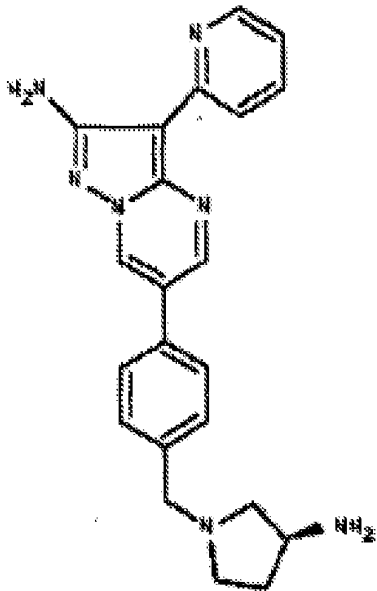
Comp. n° (V-)	Composto
221	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2)C3=CC=C(C=C3)CCO</chem>
222	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2)C3=CC=C(C=C3)CN4CCCCC4</chem>

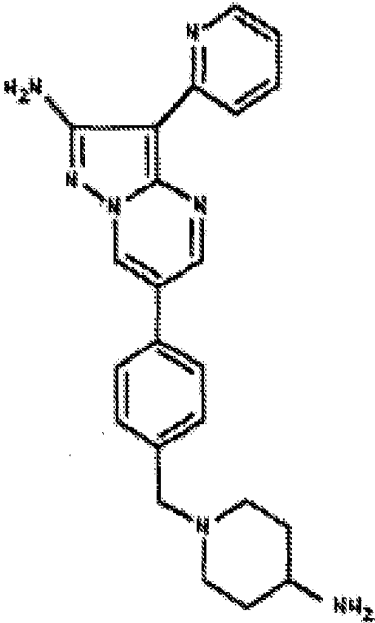
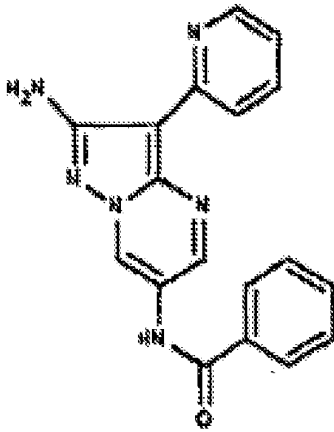
Comp. n° (V-)	Composto
223	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=N3c4ccc(cc4)CCN5CCCCC5</chem>
224	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=N3c4ccc(cc4)CCN5CCCCC5</chem>

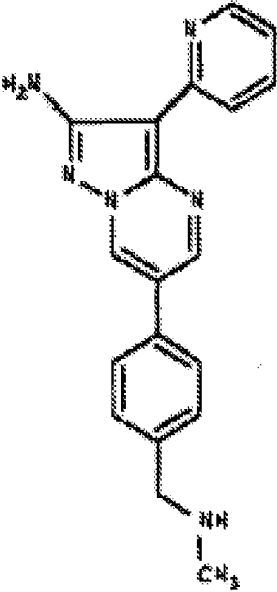
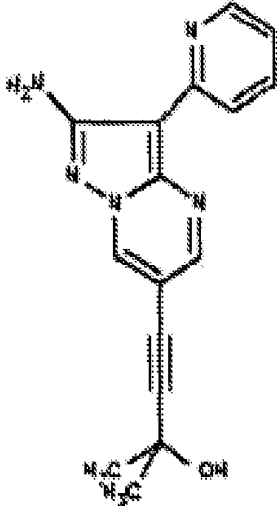
Comp. n° (V-)	Composto
225	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(OCCN2CCOCC2)cc1)c3ccncc3</chem>
226	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(CCNC[C@H](C)N)cc1)c3ccncc3</chem>
227	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(CCNC[C@@H](C)N)cc1)c3ccncc3</chem>

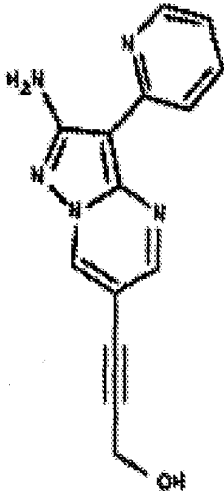
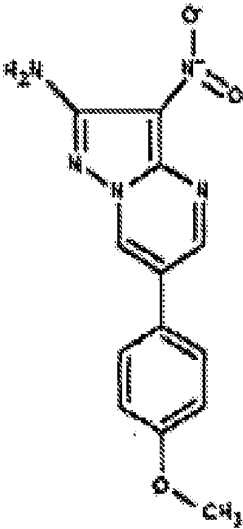
Comp. n° (V-)	Composto
228	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCCCC4)c5ccccc5N6CCCCC6</chem>
229	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCNCC4)c5ccccc5N6CCCCN6</chem>

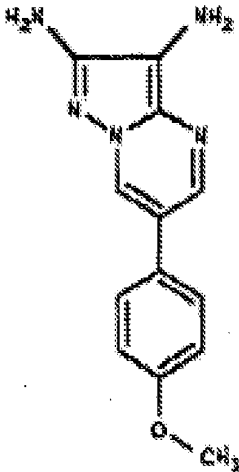
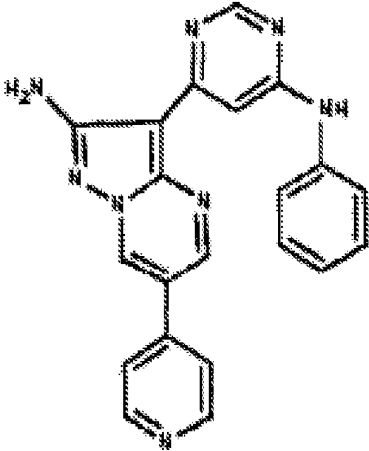
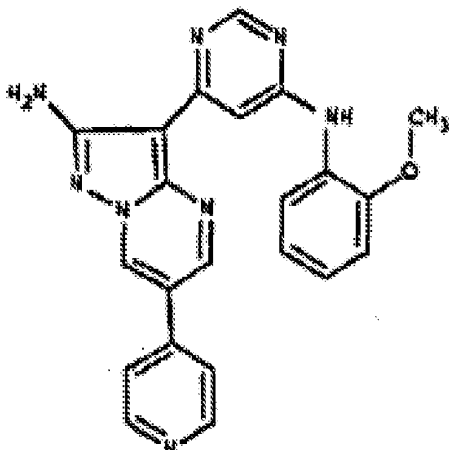
Comp. n ^o (V-)	Composto
230	 <p>Chemical structure of compound 230: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The pyrazole ring has an amino group (NH_2) at position 3 and a phenyl group at position 4. The pyrimidine ring is substituted at position 6 with a 4-(4-(dimethylamino)benzyl)phenyl group.</p>
231	 <p>Chemical structure of compound 231: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The pyrazole ring has an amino group (NH_2) at position 3 and a phenyl group at position 4. The pyrimidine ring is substituted at position 6 with a 4-(4-(aminomethyl)cyclopentylmethyl)phenyl group.</p>

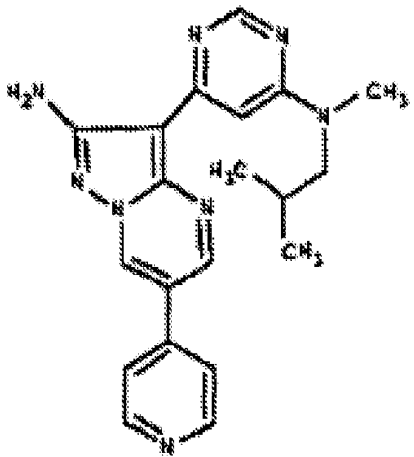
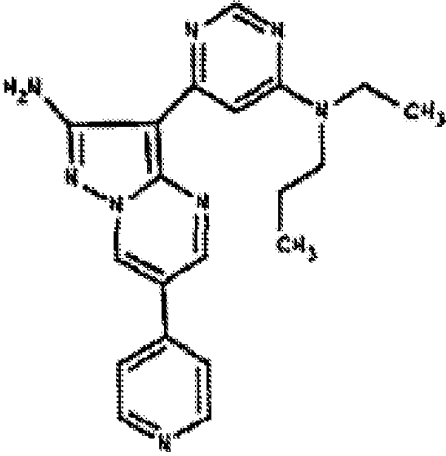
Comp. n° (V-)	Composto
232	 <p>Chemical structure of compound 232: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7, a 4-(4-(4-(4-aminocyclohexyl)butyl)phenyl)phenyl group at position 2, and a 4-pyridinyl group at position 3.</p>
233	 <p>Chemical structure of compound 233: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7, a 4-(4-(4-(4-aminocyclopentyl)butyl)phenyl)phenyl group at position 2, and a 4-pyridinyl group at position 3.</p>

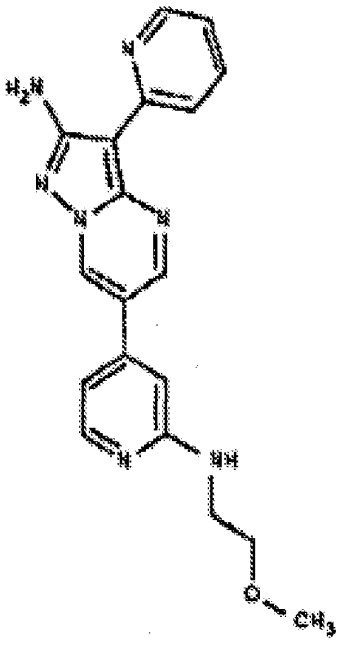
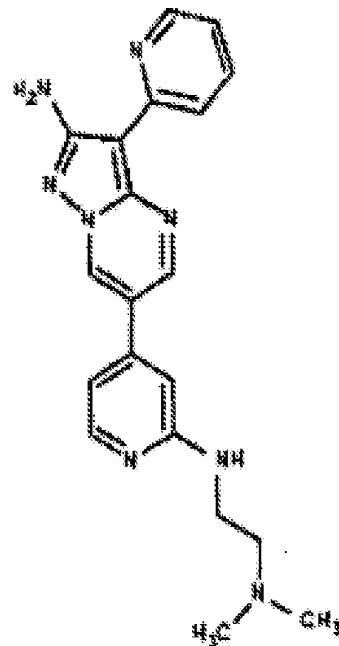
Comp. n° (V-)	Composto
234	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(cc3)CN4CCCCC4N</chem>
235	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(cc3)NC(=O)c4ccccc4</chem>

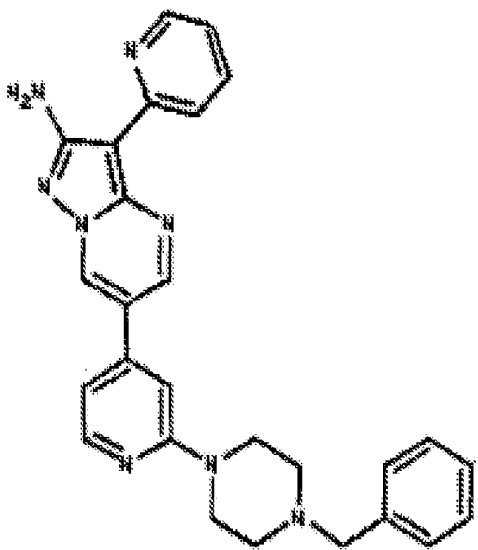
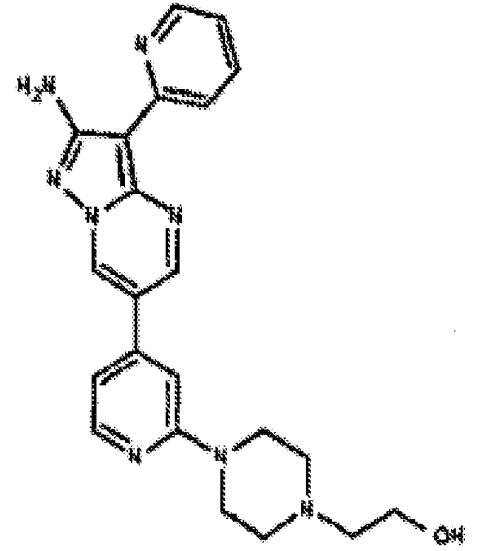
Comp. n ^o (V-)	Composto
236	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3)cc4ccc(cc4)CN</chem>
237	 <chem>C[C@H](O)C#Cc1ccc(cc1c2nc3c(ncn3c2c4ccccc4)N)N</chem>

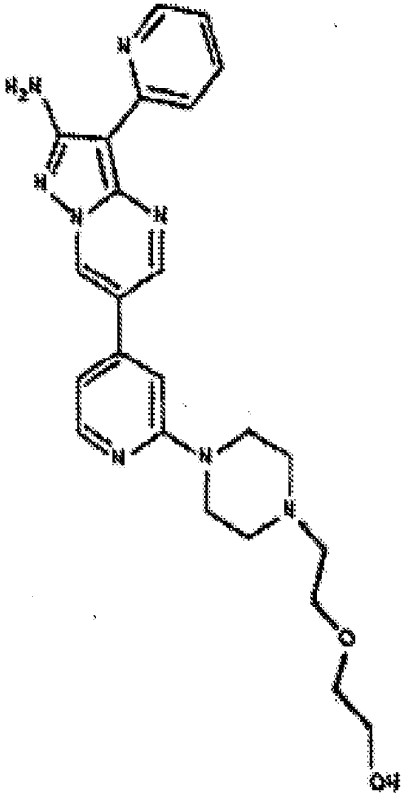
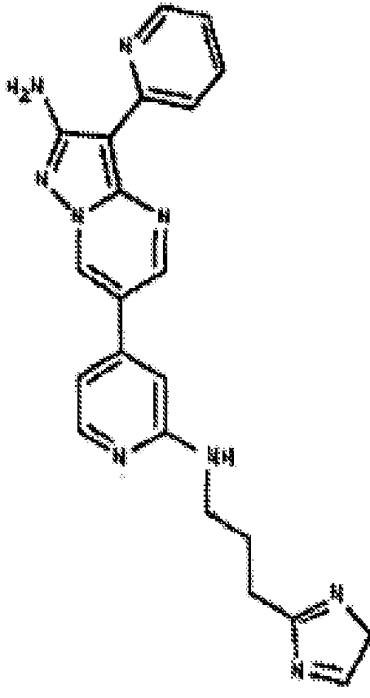
Comp. n° (V-)	Composto
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CCOc3ccccc3</chem>
239	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C(=O)N([O-])c3ccc(OC)cc3</chem>

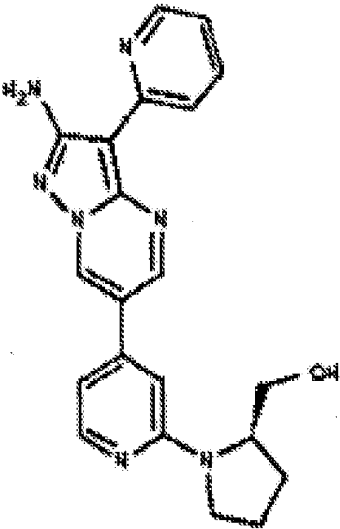
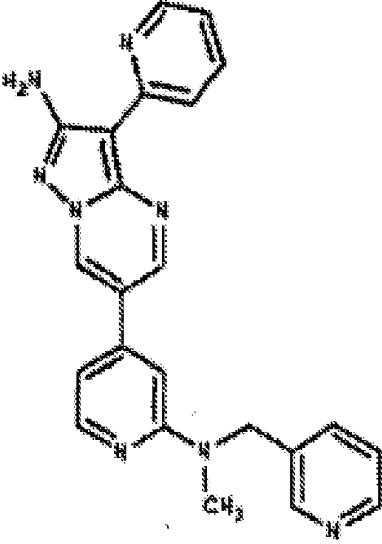
Comp. n° (V-)	Composto
240	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)cc1ccc(OC)cc1</chem>
241	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)cc1ccc(cc1)-c1ccccc1-c2ccccc2N</chem>
242	 <chem>COc1cccc(Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)cc1ccc(cc1)-c1ccccc1)c1ccccc1N</chem>

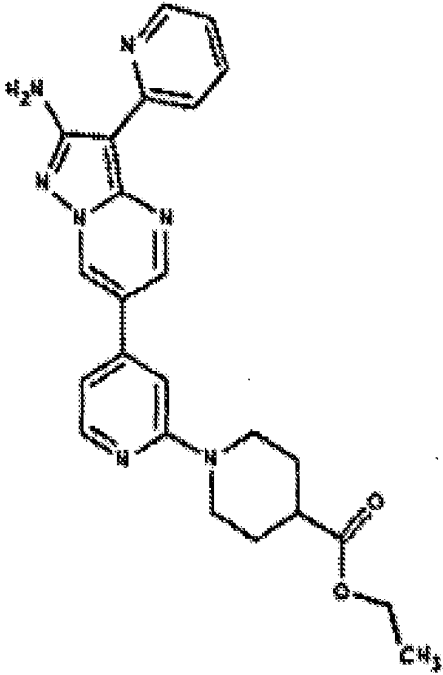
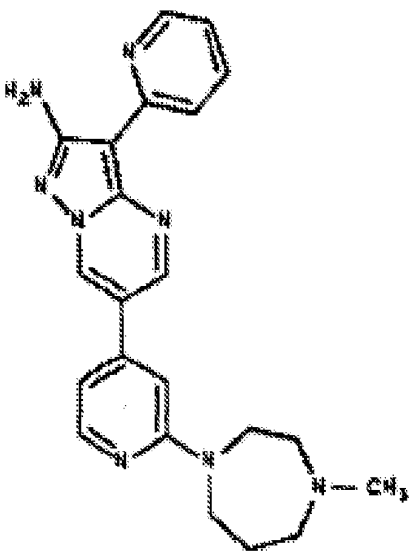
Comp. n° (V-)	Composto
243	 <p>Chemical structure of compound 243: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with an amino group (NH₂) at position 7, a 4-pyridyl group at position 4, and a 2-methyl-2-(methylamino)ethyl group at position 5.</p> <chem>CN(C)CC(C)c1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)N</chem>
244	 <p>Chemical structure of compound 244: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with an amino group (NH₂) at position 7, a 4-pyridyl group at position 4, and a 2-(ethylamino)ethyl group at position 5.</p> <chem>CCNCCc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)N</chem>

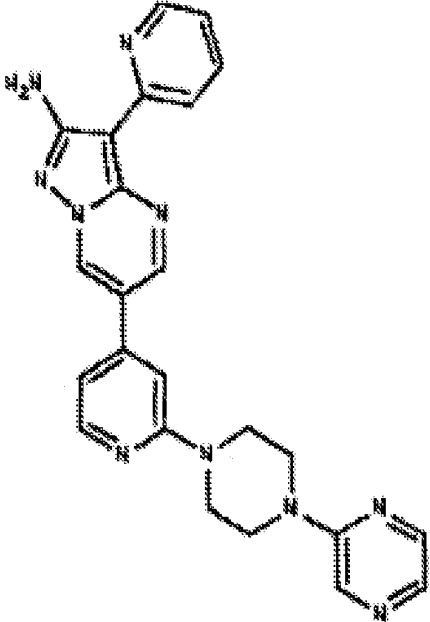
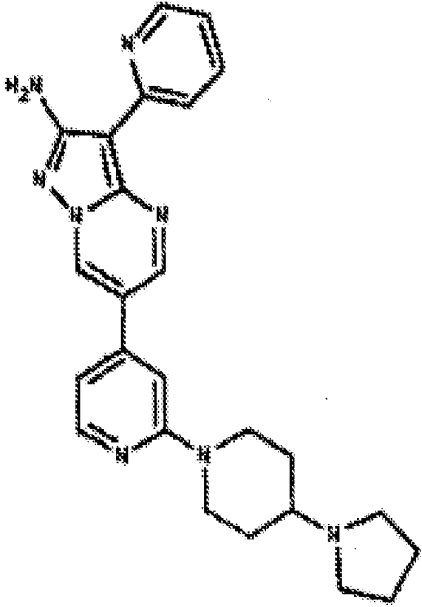
Comp. n° (V-)	Composto
245	 <chem>COCCNC1=CC=C(C=C1)c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5N)ccn4</chem>
246	 <chem>CN(C)CCNC1=CC=C(C=C1)c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5N)ccn4</chem>

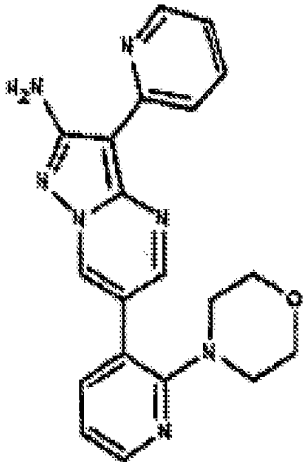
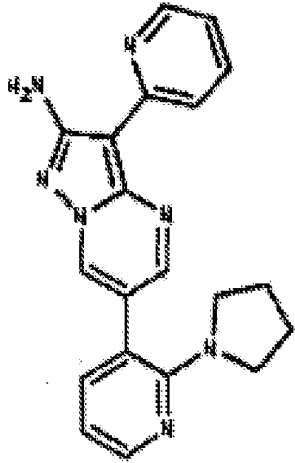
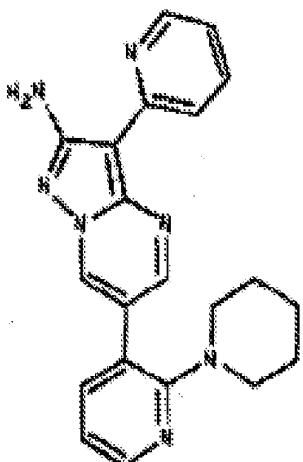
Comp. n° (V-)	Composto
247	 <p>Chemical structure of compound 247: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-phenylpyrimidin-2-yl group at position 6, and a 4-(benzyl(piperidin-1-yl)amino)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc(ccc1-c2nc3cc(NC4CCN(CC4)CC5=CC=CC=C5)CC3=CC=CC=C2)c3nc4ccncc4n3</chem>
248	 <p>Chemical structure of compound 248: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-phenylpyrimidin-2-yl group at position 6, and a 4-(3-hydroxypropyl(piperidin-1-yl)amino)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc(ccc1-c2nc3cc(NC4CCN(CC4)CCO)CC3=CC=CC=C2)c3nc4ccncc4n3</chem>

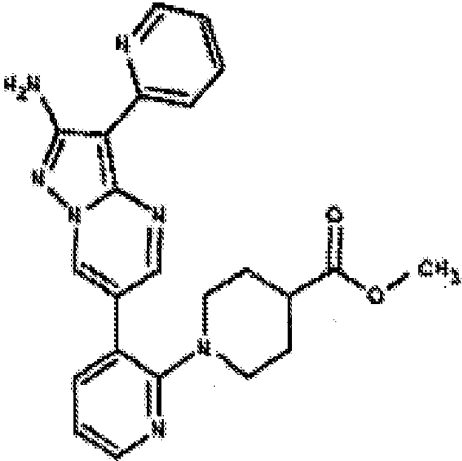
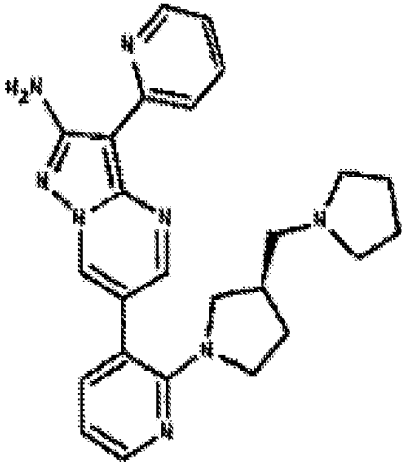
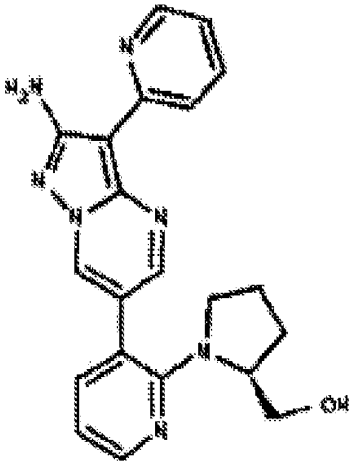
Comp. n° (V-)	Composto
249	 <p>Chemical structure of compound 249: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)cc3ccc(cc3N4CCN(CC4)CCOCCO)nc5cccnc5</chem>
250	 <p>Chemical structure of compound 250: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-(2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyrimidin-2-yl)pyrimidin-2-yl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)cc3ccc(nc3N4CCN(CC4)CCc5c[nH]cn5)nc6cccnc6</chem>

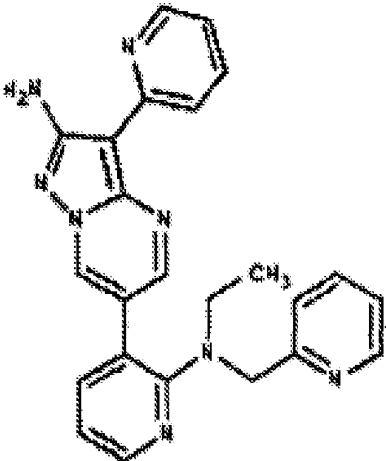
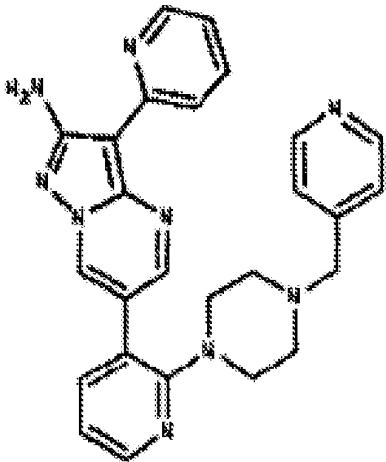
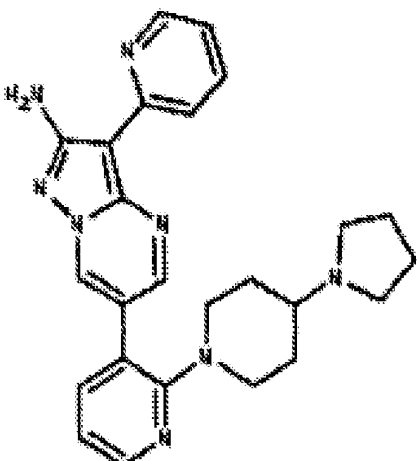
Comp. n° (V-)	Composto
251	 <p>Chemical structure of compound 251: A quinazoline core with an amino group at position 4, a pyridin-2-yl group at position 2, and a 4-(cyclopentylmethyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2nc(NC3CCCC3)cnc2n1-c1ccc(NC4CCCC4)cc1</chem>
252	 <p>Chemical structure of compound 252: A quinazoline core with an amino group at position 4, a pyridin-2-yl group at position 2, and a 4-(pyridin-2-ylmethyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2nc(NC3CCCC3)cnc2n1-c1ccc(NC4=CC=CC=N4)cc1</chem>

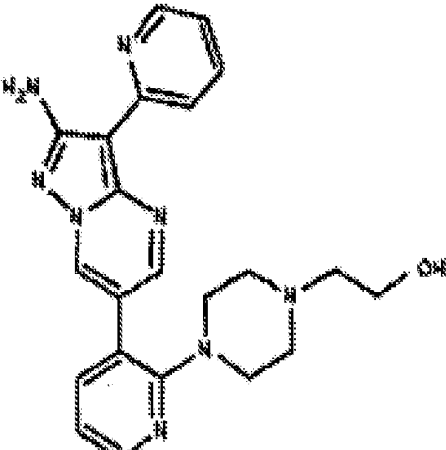
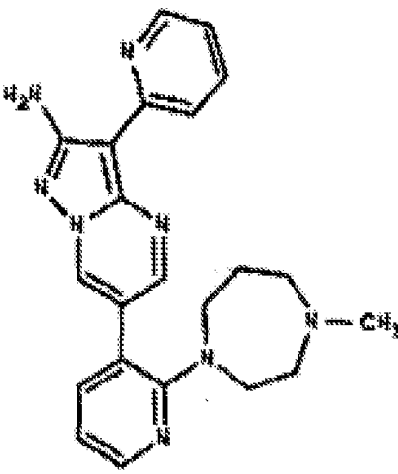
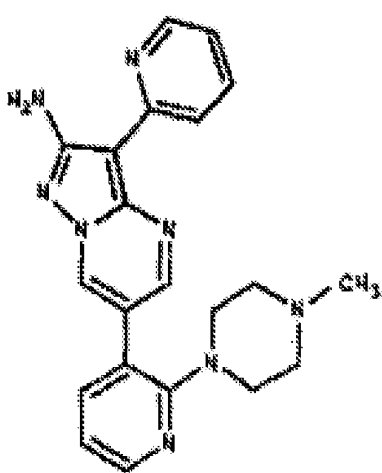
Comp. n° (V-)	Composto
253	 <p>Chemical structure of compound 253: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c6ccccc6N</chem>
254	 <p>Chemical structure of compound 254: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c6ccccc6N</chem>

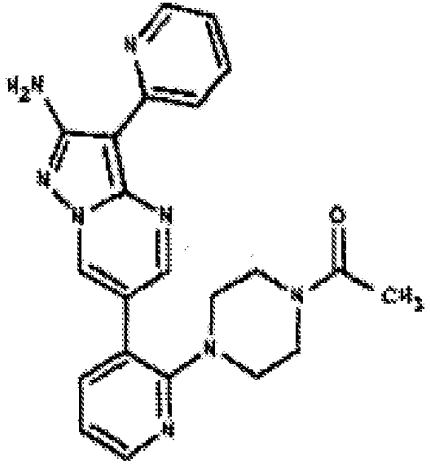
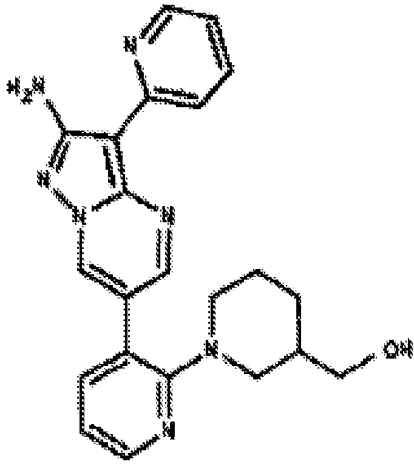
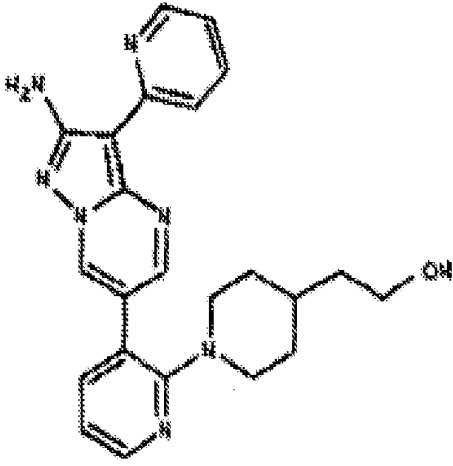
Comp. n° (V-)	Composto
255	 <p>Chemical structure of compound 255: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a phenyl group at position 2 and a hydrazine group at position 3. The 6-position of the pyridine ring is connected via a single bond to the 4-position of a pyridine ring. This second pyridine ring is further substituted at its 2-position with a piperidine ring, which is in turn connected at its 3-position to a pyrimidine ring.</p>
256	 <p>Chemical structure of compound 256: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a phenyl group at position 2 and a hydrazine group at position 3. The 6-position of the pyridine ring is connected via a single bond to the 4-position of a pyridine ring. This second pyridine ring is further substituted at its 2-position with a piperidine ring, which is in turn connected at its 3-position to a pyrrolidine ring.</p>

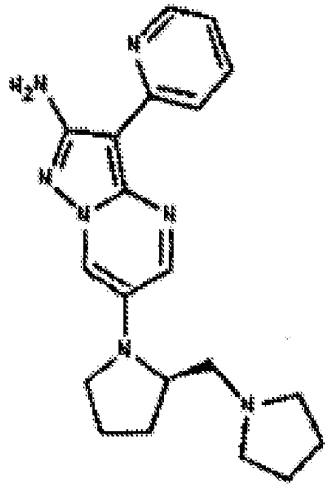
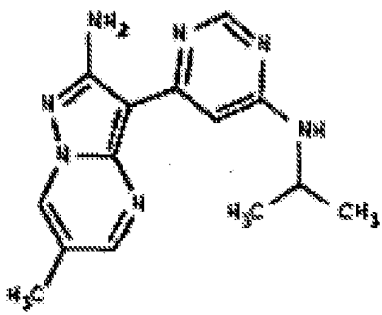
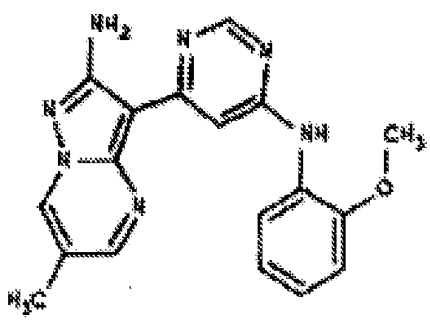
Comp. n° (V-)	Composto
257	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4OCCN4</chem>
258	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4C1CCNC1</chem>
259	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4C1CCNCC1</chem>

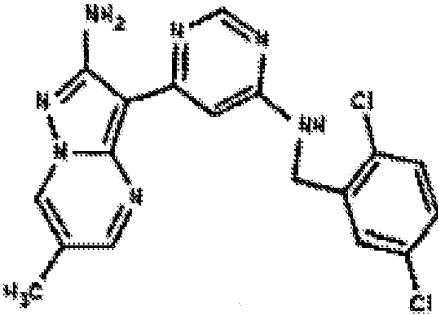
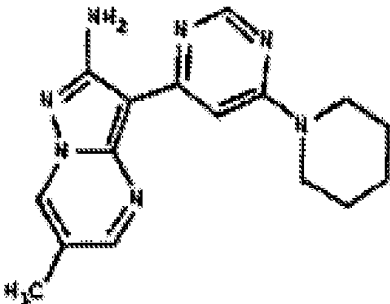
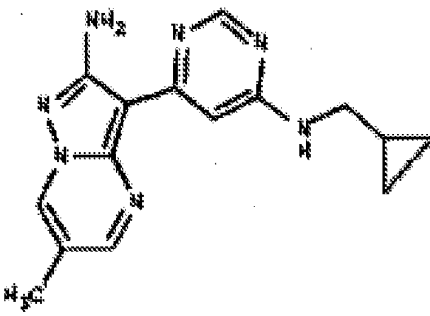
Comp. n° (V-)	Composto
260	 <chem>COC(=O)CN1CCCCC1c2nc3ccccc3n2-c4ccncc4</chem>
261	 <chem>C1CCN(C1)Cc2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4</chem>
262	 <chem>OC1CCCN1c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4</chem>

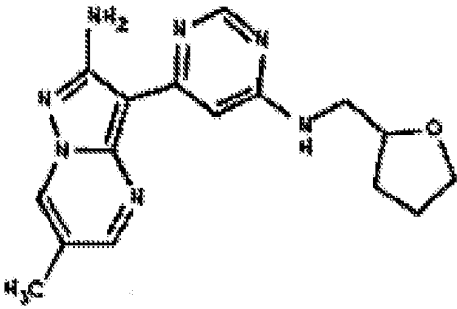
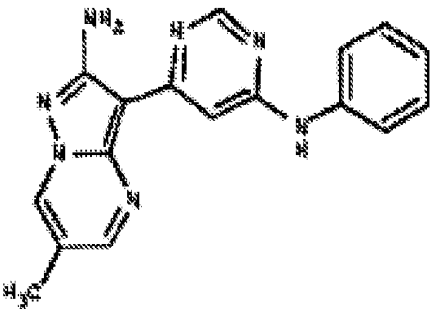
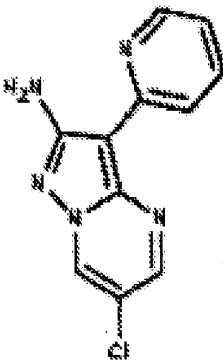
Comp. n° (V-)	Composto
263	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4N5CCN(C5)c6ccncc6)cc7ccncc7</chem>
264	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4N5CCN(CC5)c6ccncc6)cc7ccncc7</chem>
265	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4N5CCN(CC5)c6ccncc6)cc7ccncc7</chem>

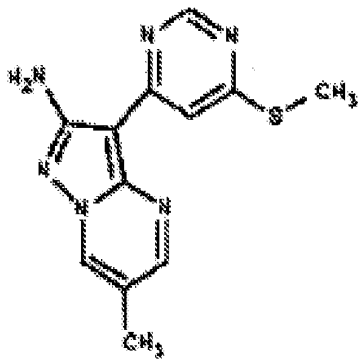
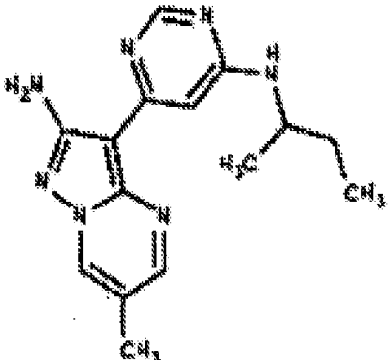
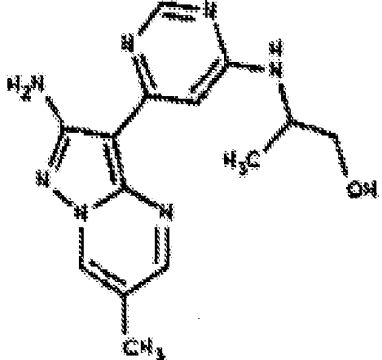
Comp. n° (V-)	Composto
266	 <chem>Nc1cc2nc3cc(NC4CCCCC4CCO)ccn3c2n1-c5ccncc5</chem>
267	 <chem>CN1CCCCC1c2cc3nc4cc(N)ccn4n3c2-c5ccncc5</chem>
268	 <chem>CN1CCCC1c2cc3nc4cc(N)ccn4n3c2-c5ccncc5</chem>

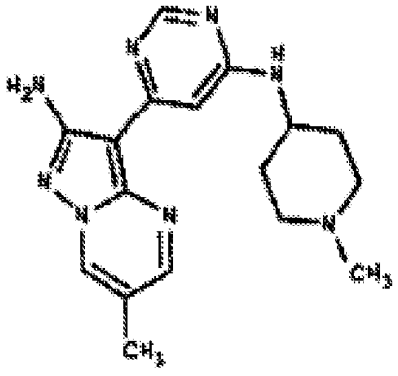
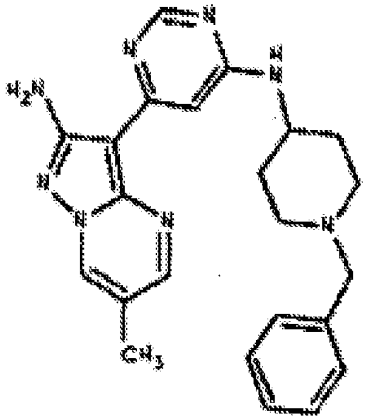
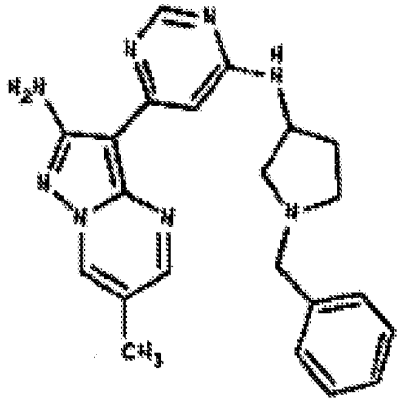
Comp. n° (V-)	Composto
269	 <chem>CC(=O)N1CCCN1c2ccc3c(c2)c4ccncc4n3c5ccc(N)cc5</chem>
270	 <chem>OCN1CCCN1c2ccc3c(c2)c4ccncc4n3c5ccc(N)cc5</chem>
271	 <chem>OCN1CCCN1c2ccc3c(c2)c4ccncc4n3c5ccc(N)cc5</chem>

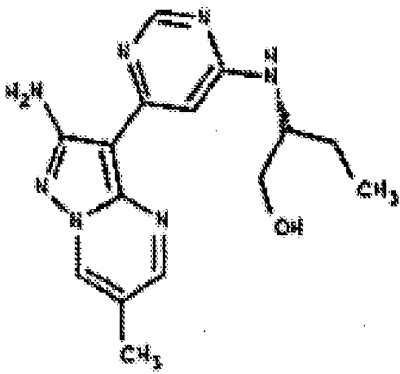
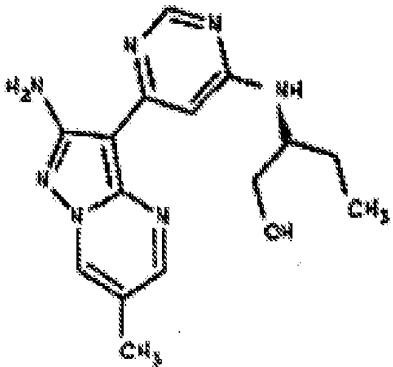
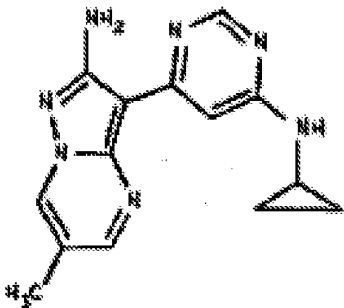
Comp. n° (V-)	Composto
272	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)N4CCCC4CC5CCCC5</chem>
273	 <chem>Cc1ccc(cc1N2C=NC3=C(NC(C)C)N=CN=C3N2)C4=CC=C(C)N=C5C=C(C)N=CN45</chem>
274	 <chem>Cc1ccc(cc1N2C=NC3=C(NC4=CC=C(C=C4)OC)N=CN=C3N2)C5=CC=C(C)N=C6C=C(C)N=CN56</chem>

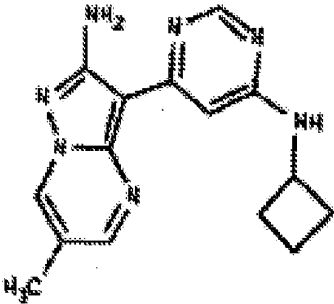
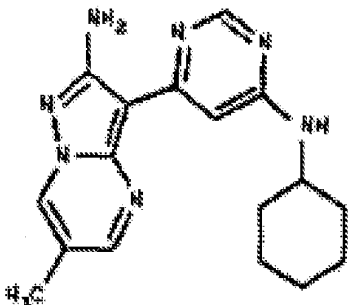
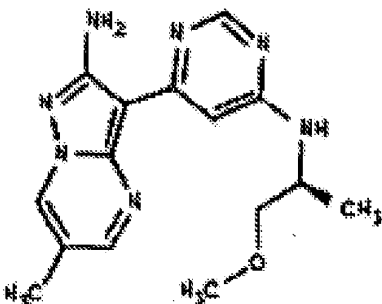
Comp. n° (V-)	Composto
275	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N2)/C=C/c4cc(N)cc5cc(Cl)ccc54</chem>
276	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N2)/C=C/c4cc(N)cc5cnc(C4)cc5</chem>
277	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N2)/C=C/c4cc(N)cc5cnc(C4)cc5</chem>

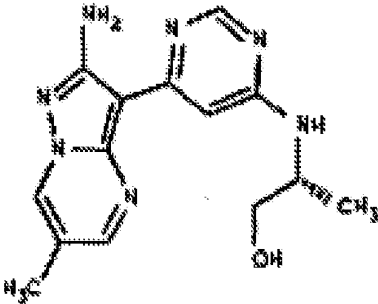
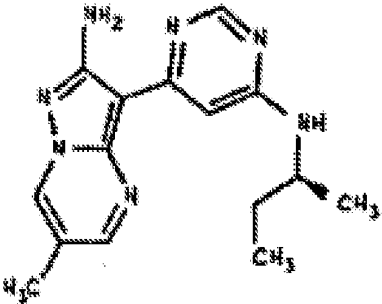
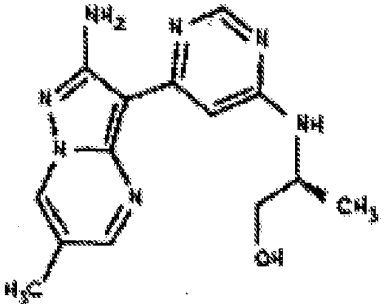
Comp. n° (V-)	Composto
278	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=C(NCC4CCO4)C3</chem>
279	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=C(NC4=CC=CC=C4)C3</chem>
280	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1Cl)C3=CC=CC=C3</chem>

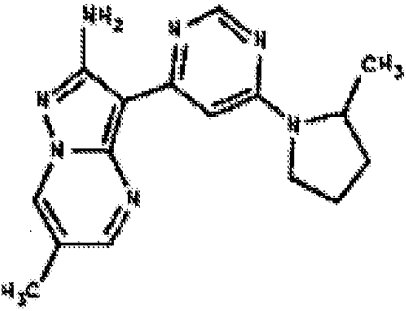
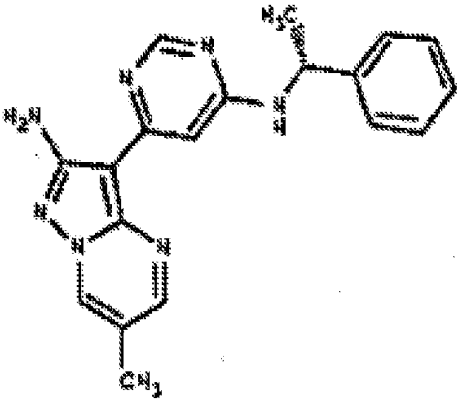
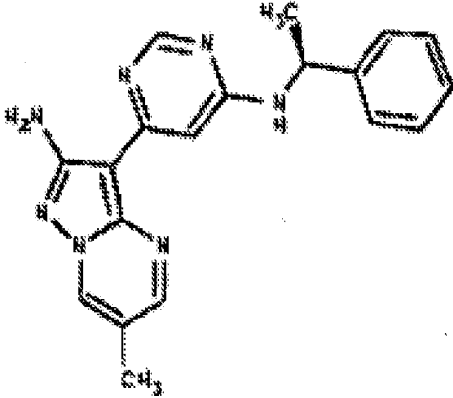
Comp. n° (V-)	Composto
281	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=CN=C1SC</chem>
282	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=CN=C1</chem>
283	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=CN=C1</chem>

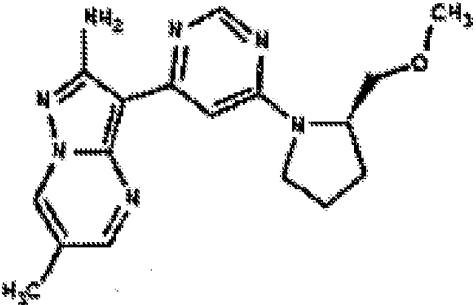
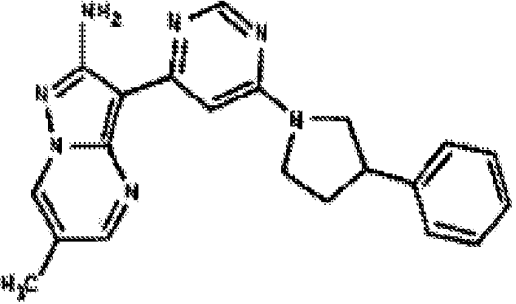
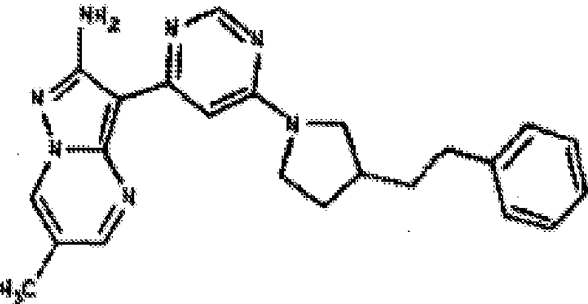
Comp. n° (V-)	Composto
284	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)CNC4=CN=CN=C4N</chem>
285	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)CNC4=CN=CN=C4NC5Cc6ccccc6</chem>
286	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)CNC4=CN=CN=C4NC5Cc6ccccc6</chem>

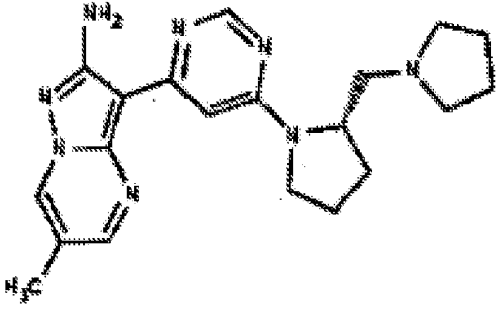
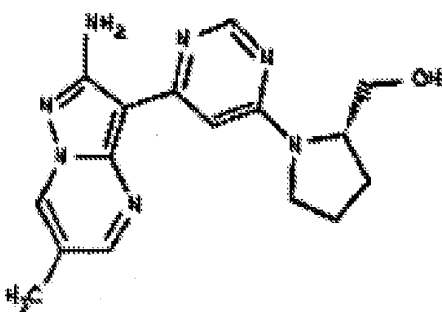
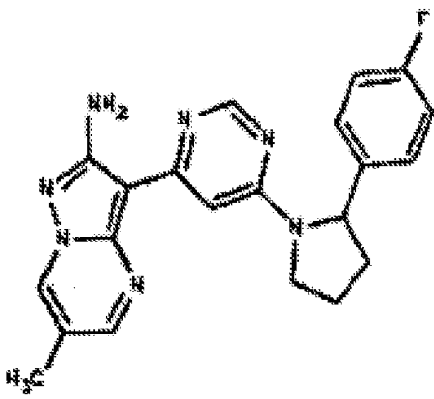
Comp. n° (V-)	Composto
287	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)NNC5CC(O)C5</chem>
288	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)NNC5CC(O)C5</chem>
289	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)NNC5CC5</chem>

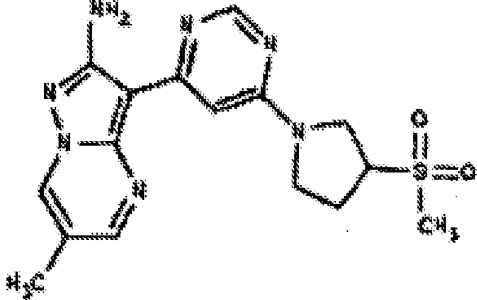
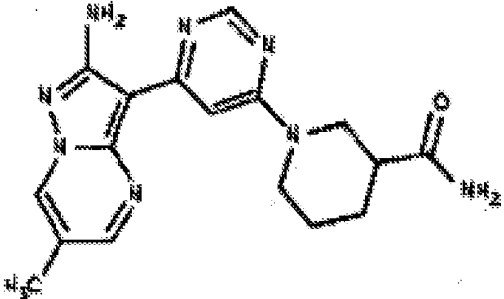
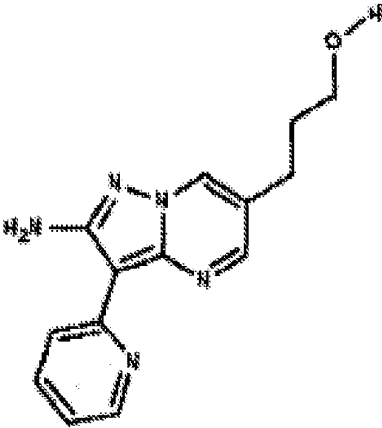
Comp. n° (V-)	Composto
290	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1ccn(CN)c1C4CCC4</chem>
291	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1ccn(CN)c1C5CCCCC5</chem>
292	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1ccn(CN)cc1C[C@H](C)OC</chem>

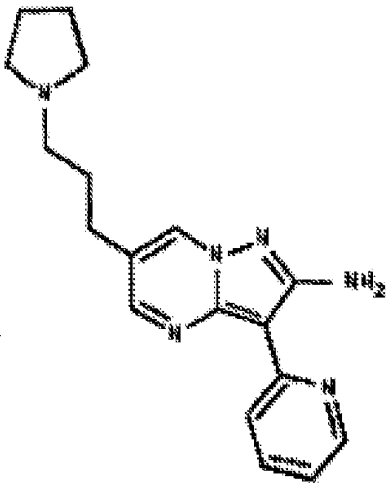
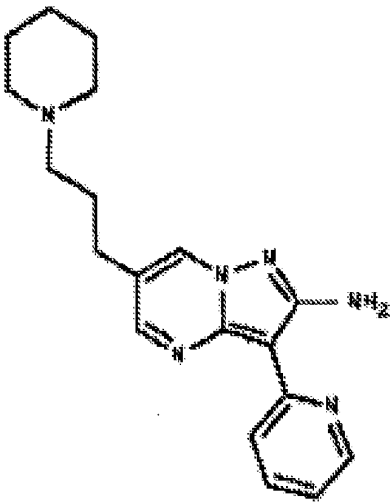
Comp. n° (V-)	Composto
293	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)nc(N)cc1C1=CN=C(NC[C@H](O)C)N1</chem>
294	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)nc(N)cc1C1=CN=C(NC(C)C)N1</chem>
295	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)nc(N)cc1C1=CN=C(NC(C)CO)N1</chem>

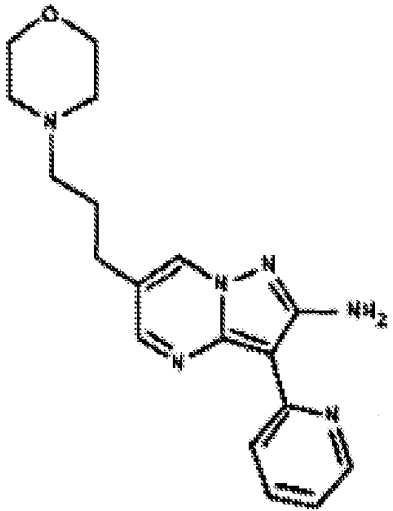
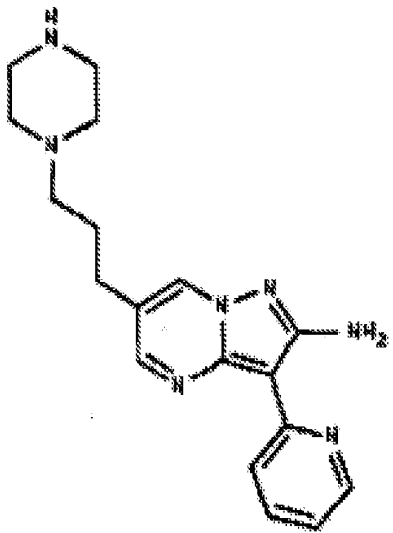
Comp. n ^o (V-)	Composto
299	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=NC=CC(=N3)N4CCCC4C</chem>
300	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=NC=CC(=N3)N[C@H](C)C4=CC=CC=C4</chem>
301	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=NC=CC(=N3)N[C@H](C)C4=CC=CC=C4</chem>

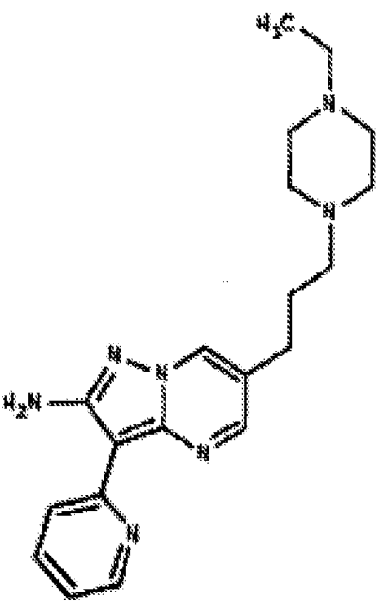
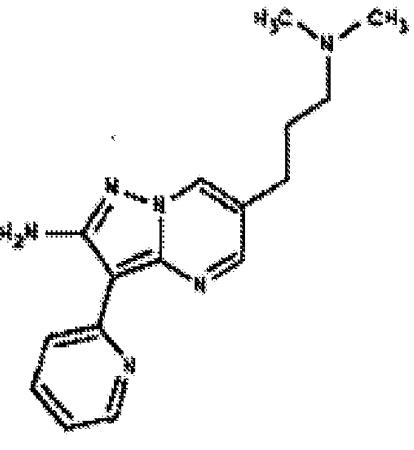
Comp. n° (V-)	Composto
302	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N(CCCOC)C4=NC=CC=C4N</chem>
303	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N(CCC1=CC=CC=C1)C4=NC=CC=C4N</chem>
304	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N(CCCC1=CC=CC=C1)C4=NC=CC=C4N</chem>

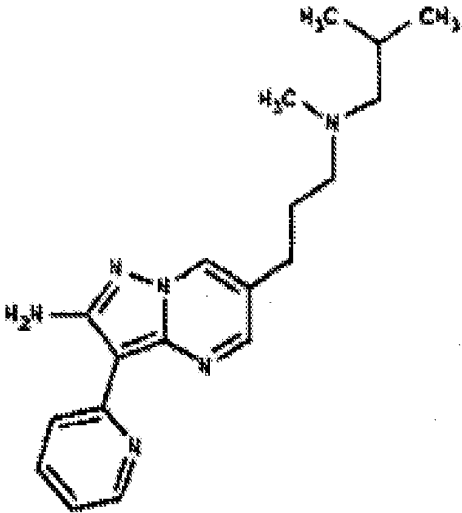
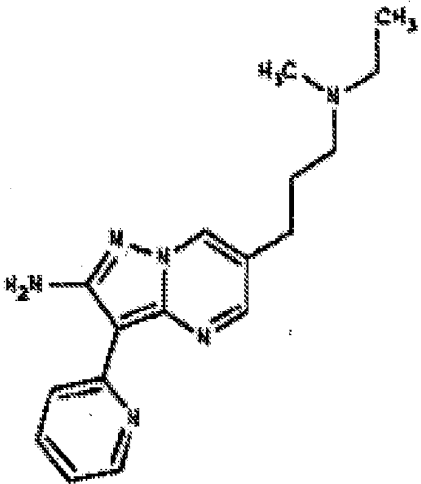
Comp. n° (V-)	Composto
305	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5</chem>
306	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5O</chem>
307	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5c6ccc(F)cc6</chem>

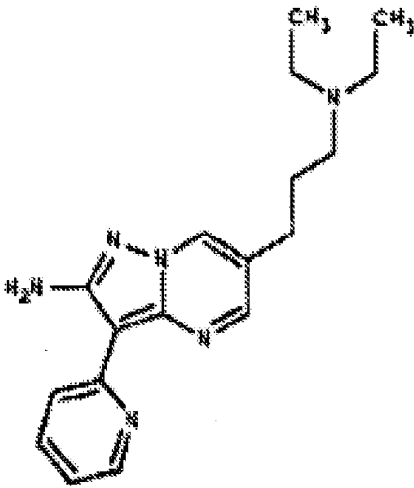
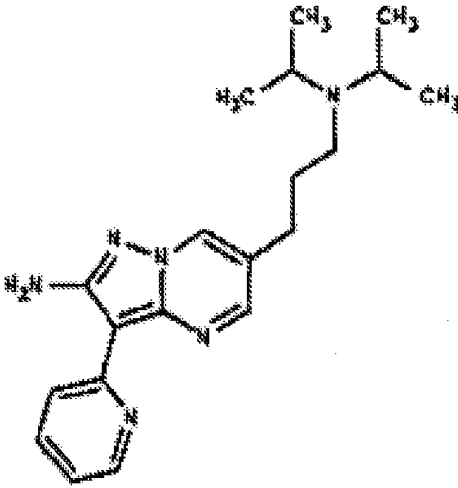
Comp. n° (V-)	Composto
308	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N4C=NC=CC4N5CCCCC5S(=O)(=O)C</chem>
309	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N4C=NC=CC4N5CCCCC5C(=O)N</chem>
310	 <chem>Nc1nc2c(nc3ccccc3n2c1-c4ccncc4)CCCCO</chem>

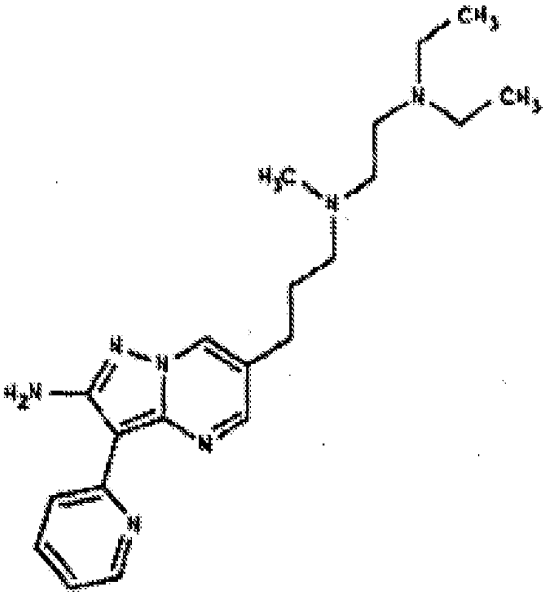
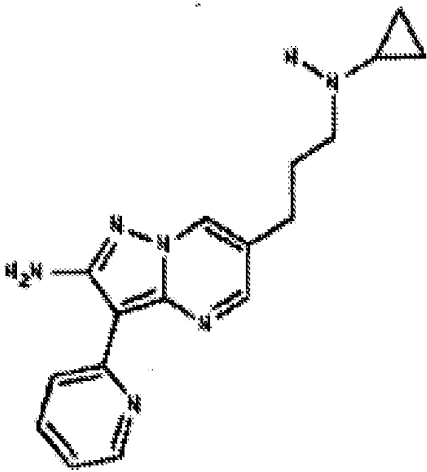
Comp. n° (V-)	Composto
311	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc3n1)C4=CC=CC=N4CCCN5CCCC5</chem>
312	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc3n1)C4=CC=CC=N4CCCN5CCCCC5</chem>

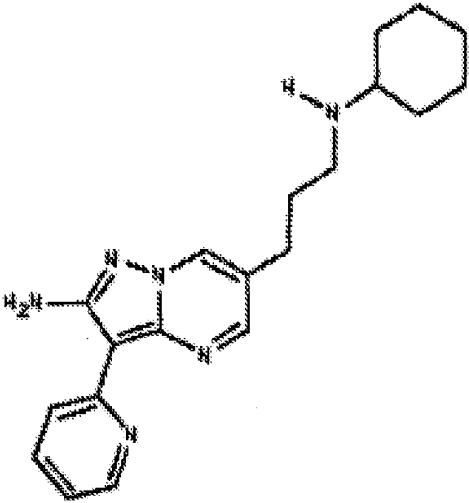
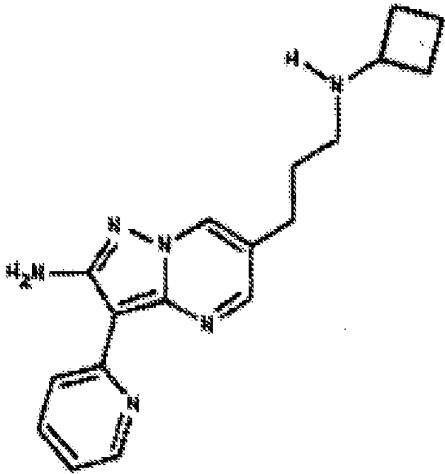
Comp. n° (V-)	Composto
313	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)CCCN3CCOCC3</chem>
314	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)CCCN3CCNCC3</chem>

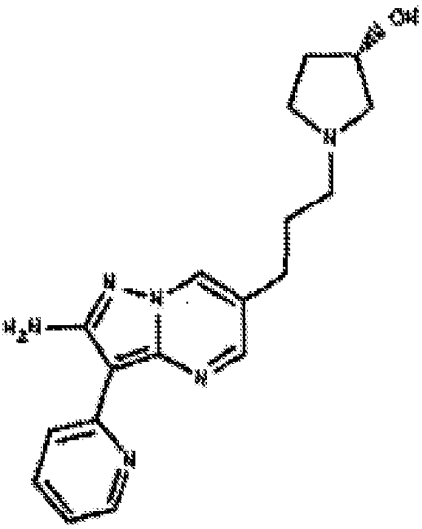
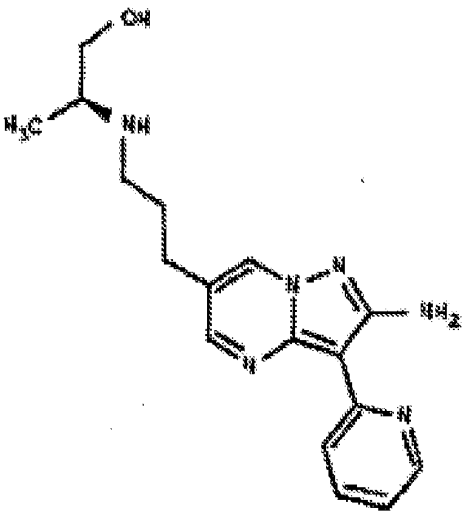
Comp. n° (V-)	Composto
315	 <chem>CN1CCN(CCC2=CN3C(=NC(=C2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC5=CC=CC=N5)CC6</chem>
316	 <chem>CN(C)CCCN2=CN3C(=NC(=C2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC5=CC=CC=N5</chem>

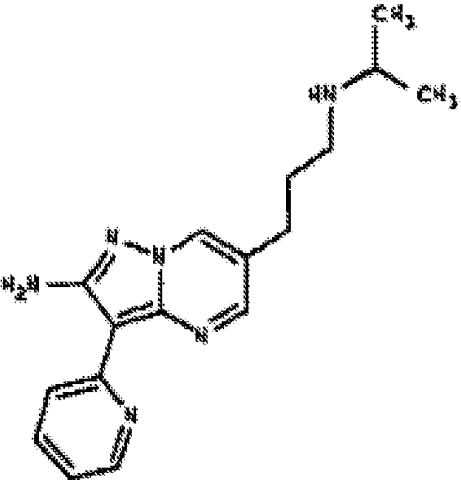
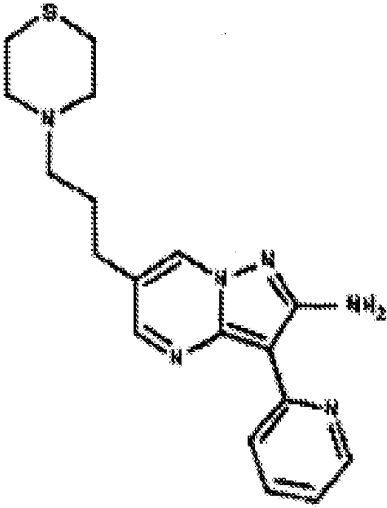
Comp. n° (V-)	Composto
317	 <chem>CC(C)C(C)CNCCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=N3)N</chem>
318	 <chem>CC(C)CNCCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=N3)N</chem>

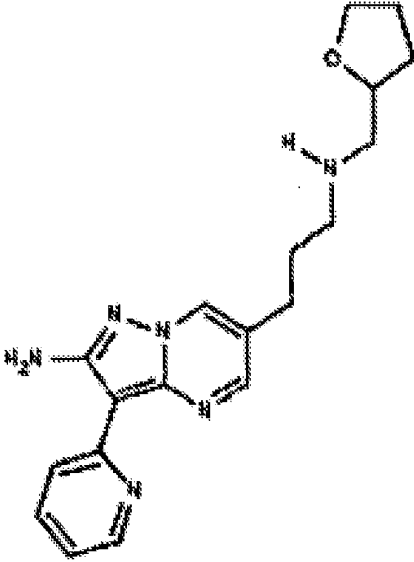
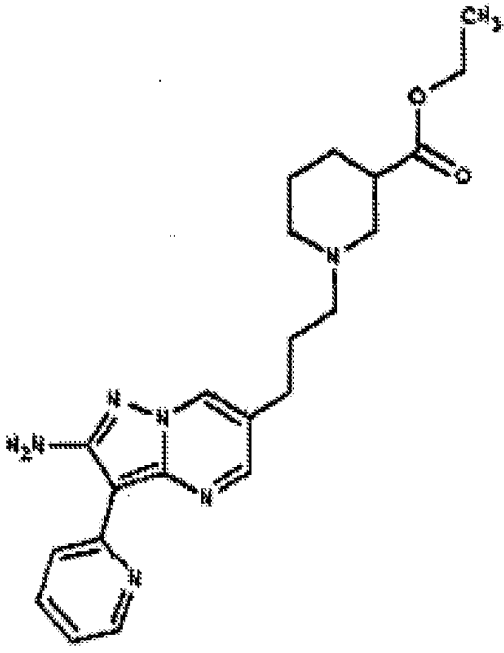
Comp. n° (V-)	Composto
319	 <chem>CCN(CC)CCCC1=CN2C(=NC(N)=C2C1c3cccnc3)C4=CC=CC=N4</chem>
320	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(N)=C2C1c3cccnc3)C4=CC=CC=N4</chem>

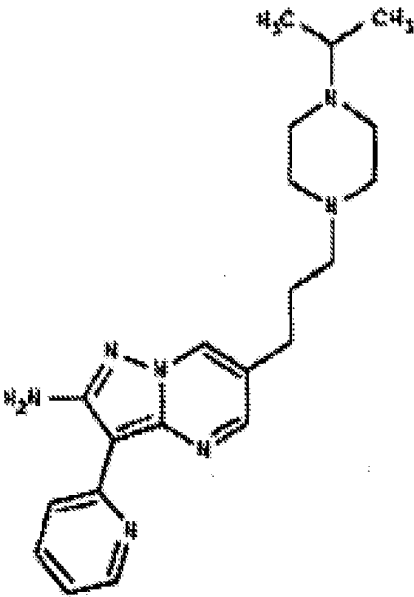
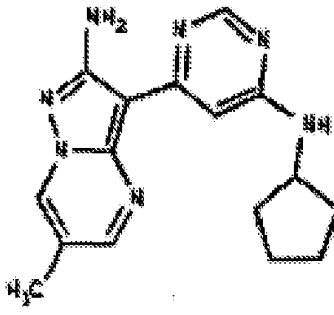
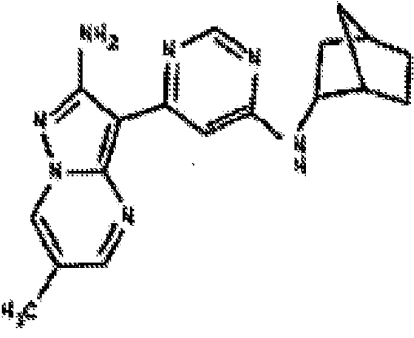
Comp. n° (V-)	Composto
321	 <chem>CCN(CC)CCCNc1cc2nc3c(ncn3c2c1Cc4ccccn4)N</chem>
322	 <chem>C1CCN1CCCNc1cc2nc3c(ncn3c2c1Cc4ccccn4)N</chem>

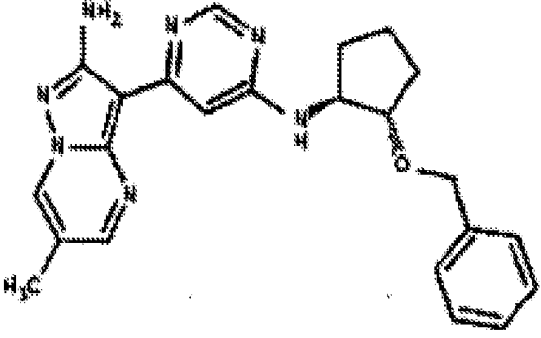
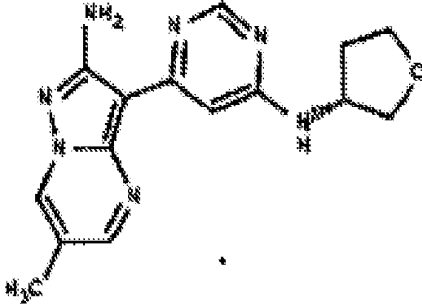
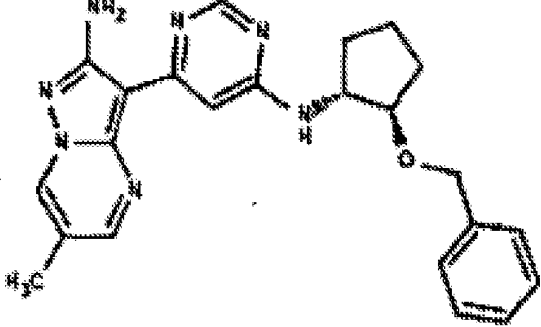
Comp. n° (V-)	Composto
323	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCN(C3CCCCC3)</chem>
324	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCN(C3CCC3)</chem>

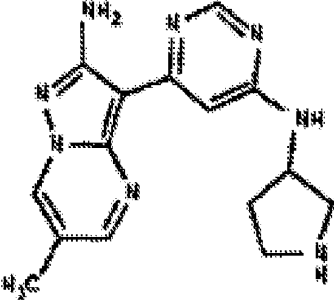
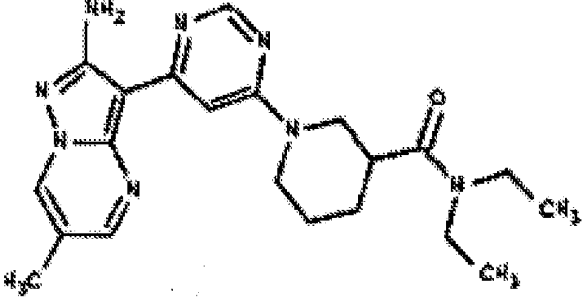
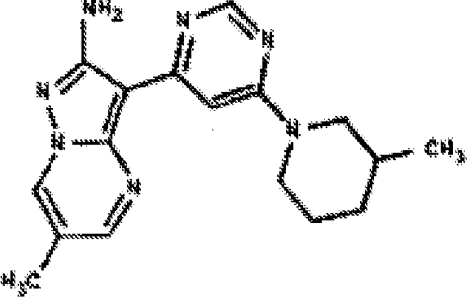
Comp. n° (V-)	Composto
325	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)CCCN3CCOCC3</chem>
326	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)CCCN[C@@H](C)CO</chem>

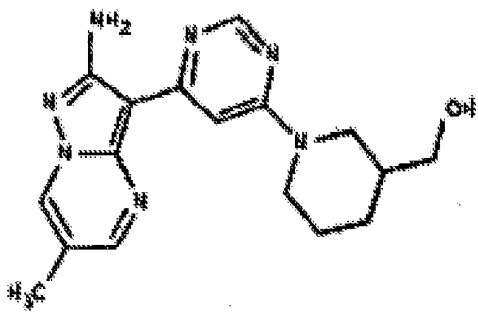
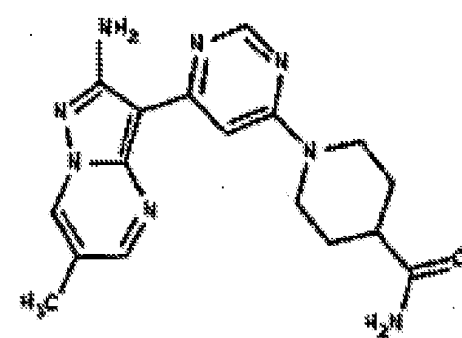
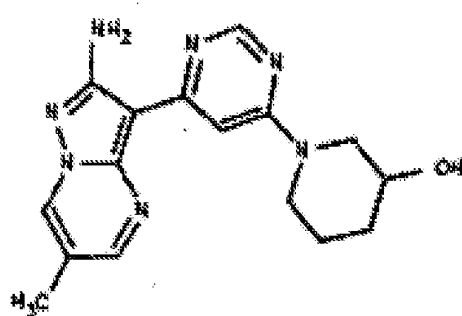
Comp. n° (V-)	Composto
327	
328	

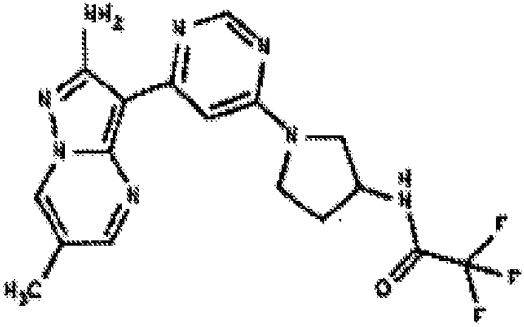
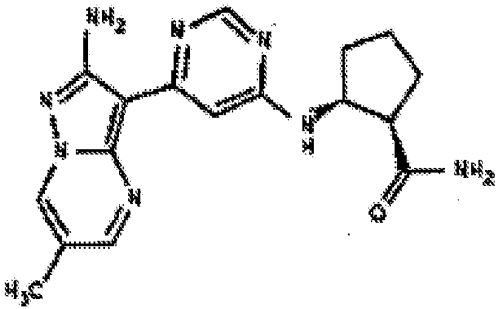
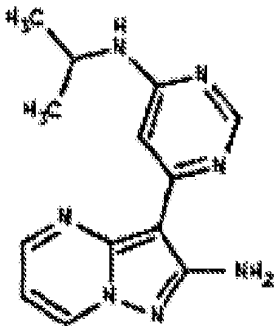
Comp. n° (V-)	Composto
329	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2CCCCNCCOC4CCO4</chem>
330	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)CCCCc2cc3c(c1)c4ccncc4n3c2c5ccccc5N</chem>

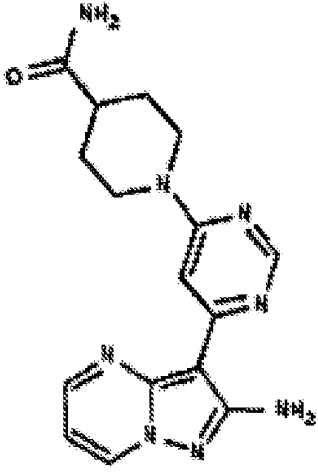
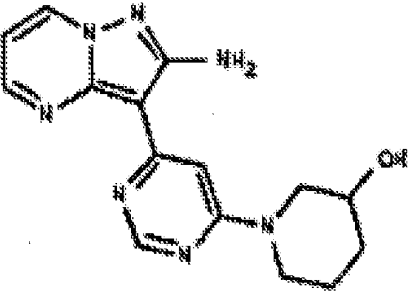
Comp. n° (V-)	Composto
331	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1CCc2cc3nc(N)c4c3nc5ccccc45)n2</chem>
332	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc4c2nc(C5=CN=C(N)C(N5)C6CCCC6)cc4n1</chem>
333	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc4c2nc(C5=CN=C(N)C(N5)C67C8CC9C(C6)C7C8C9)cc4n1</chem>

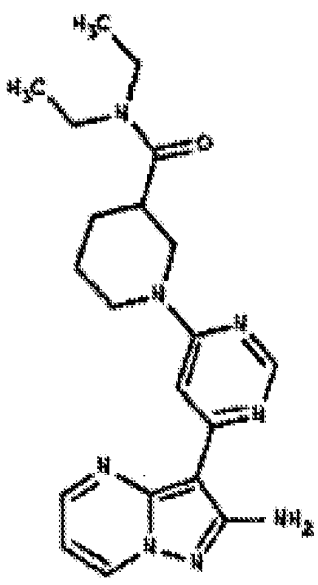
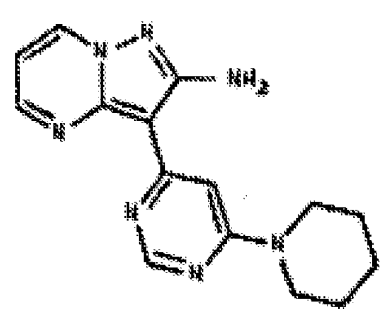
Comp. n° (V-)	Composto
334	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N4C=CC(=NC(=N4)N)N5C[C@H](C5)C(=O)OCC6=CC=CC=C6)N</chem>
335	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N4C=CC(=NC(=N4)N)N5CCOC5)N</chem>
336	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c1)C(=N4C=CC(=NC(=N4)N)N5C[C@H](C5)OCC6=CC=CC=C6)N</chem>

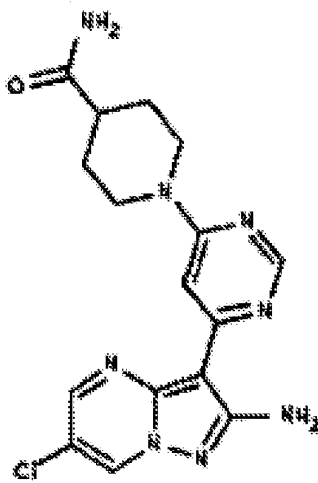
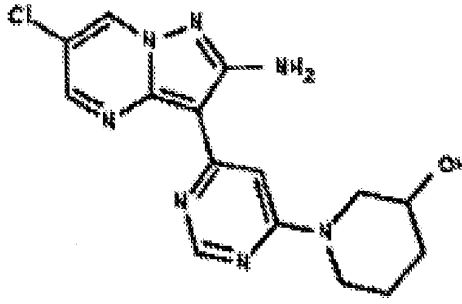
Comp. n° (V-)	Composto
337	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2n1)C(=N4C=CC=C(N)N4)C5=CC=CC=C5N6CCCCN6</chem>
338	 <chem>CCN(CC)C(=O)C1CCN(C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(N)N3C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N5)CC2</chem>
339	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2n1)C(=N4C=CC=C(N)N4)C5=CC=CC=C5N6CCN(C)CC6</chem>

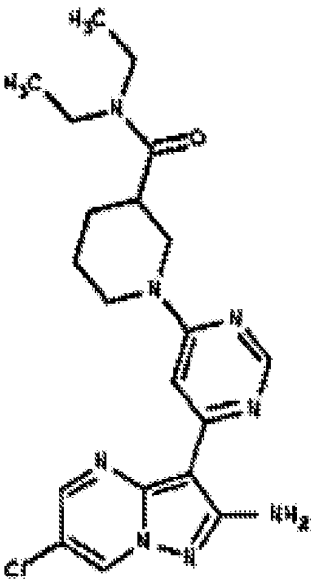
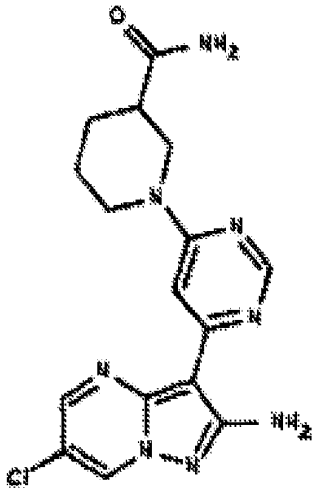
Comp. n° (V-)	Composto
340	 <chem>Nc1nc2c(nc1)nc(C)c2-c1ccn(C)n1N3CCCCC3CO</chem>
341	 <chem>Nc1nc2c(nc1)nc(C)c2-c1ccn(C)n1N3CCCCC3C(=O)N</chem>
342	 <chem>Nc1nc2c(nc1)nc(C)c2-c1ccn(C)n1N3CCCCC3O</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
343	
344	
345	

Comp. n° (V-)	Composto
346	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)cc(N)cc2</chem>
347	 <chem>Oc1ccn(C1c2nc3c(ncn3)cc(N)cc2)cnc1</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
348	 <p>Chemical structure of compound 348: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with a 4-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-1-yl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-pyridyl group.</p> <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N4CCCCC4C(=O)N(C)CC</chem>
349	 <p>Chemical structure of compound 349: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-pyridyl group.</p> <chem>Nc1nc2ccccc2n1-c3ccn(c3)N4CCCCC4</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
350	 <p>Chemical structure of compound 350: A 4-aminobenzimidazole ring system substituted with a 4-chlorophenyl group at position 2 and an amino group at position 3. This is further substituted at position 4 with a 2-((4-aminocarbonyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl group.</p> <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2cc3c(ncn3c2c4ccc(Cl)cn4)N</chem>
351	 <p>Chemical structure of compound 351: A 4-aminobenzimidazole ring system substituted with a 4-chlorophenyl group at position 2 and an amino group at position 3. This is further substituted at position 4 with a 2-((4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl) group.</p> <chem>O[C@H]1CCN(C1)c2cc3c(ncn3c2c4ccc(Cl)cn4)N</chem>

Comp. nº (V-)	Composto
352	
353	

Tal como referido antes, a presente invenção proporciona compostos que são inibidores de proteínas cinases, pelo que os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças, distúrbios e patologias, tais como, mas sem que isso constitua qualquer

limitação, doenças auto-imunes, inflamatórias, proliferativas ou hiperproliferativas ou doenças mediadas imunologicamente. Assim sendo, de acordo com outro aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacologicamente aceitáveis, em que tais composições compreendem qualquer um dos compostos aqui descritos e compreendem facultativamente um transportador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. De acordo com algumas variantes, estas composições compreendem ainda facultativamente um ou vários agentes terapêuticos suplementares.

Tal como aqui utilizada, a expressão "sal farmacologicamente aceitável" designa os sais que sejam, no âmbito médico, adequados para uma utilização em contacto com tecidos de seres humanos e de animais inferiores sem provocarem uma toxicidade excessiva, irritabilidade, resposta alérgica e semelhantes, e que apresentem uma relação benefício/risco razoável. A expressão "sal farmacologicamente aceitável" designa qualquer sal não tóxico de um composto da presente invenção que, após administração a um receptor, seja capaz de proporcionar, directa ou indirectamente, um composto da presente invenção.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, S. M. Berge *et al*, descrevem minuciosamente sais farmacologicamente aceitáveis na obra *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Como sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da presente invenção refere-se os obtidos a partir de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Como exemplos de sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis de adição de ácidos refere-se os sais com um grupo amino formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico, ou com ácidos orgânicos, tais como ácido

acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malónico, ou sais preparados por meio de outros métodos utilizados na especialidade, tais como a permuta iónica. Como outros sais farmaceuticamente aceitáveis refere-se os sais adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzeno-sulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etano-sulfonato, formato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, hiodidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, metano-sulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-tolueno-sulfonato, undecanoato, valerate e semelhantes. Como sais obtidos a partir de bases adequadas refere-se os sais de metais alcalinos, de metais alcalino-terrosos, de amónio e de $N^+(\text{alquilo}(C_1-C_4))_4$. a presente invenção também compreende a quaternização de quaisquer grupos que contenham um azoto básico dos compostos aqui descritos. Por meio de tal quaternização, é possível obter produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo. Como sais representativos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos refere-se os sais de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes. Como outros sais farmaceuticamente aceitáveis refere-se, se adequado, amónio não tóxico, amónio quaternário e catiões de amina formados por meio da utilização de iões contrários, tais como halogenetos, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)-sulfonato e aril-sulfonato.

Tal como descrito antes, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção

compreendem adicionalmente um veículo ou adjuvante farmaceuticamente aceitável, o qual, tal como aqui utilizado, inclui todos e quaisquer solventes, diluentes e outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espessantes ou emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, conforme adequado para a forma de dosagem desejada. Na obra *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) encontram-se descritos diversos veículos utilizados em composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a sua preparação. Com a excepção de qualquer veículo convencional que seja incompatível com os compostos da invenção, tal como devido ao facto de produzir um efeito biológico indesejável ou devido a interagir de um modo adversos com qualquer outro componente da composição farmaceuticamente aceitável, a sua utilização está abrangida pelo âmbito da presente invenção. Como exemplos de materiais que podem ser utilizados como veículos farmaceuticamente aceitáveis refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, permutadores iónicos, óxido de alumínio, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina do soro humano, substâncias tampão, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio, misturas parciais de glicéridos de ácidos gordos vegetais saturados, água, sais ou electrólitos, tais como sulfato de potássio, hidrogeno-fosfato dissódico, hidrogeno-fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil-pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de blocos de polietileno-polioxipropileno, gordura de lã, açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetil-

celulose de sódio, etil-celulose e acetato de celulose; goma adragante pulveriforme; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de cártamo; óleo de sésamo; azeite; óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propileno-glicol ou polietileno-glicol; ésteres, tais como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isente de pirogénio; soluto salino isotónico; solução de Ringer; álcool etílico e soluções tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes não tóxicos compatíveis, tais como lauril-sulfato de sódio e estearato de magnésio e também agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, edulcorantes e aromatizantes, também podem estar presentes conservantes e antioxidantes na composição, de acordo com a decisão do responsável pela formulação.

A invenção proporciona um método para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença mediada pela família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), uma doença mediada pela família Aurora ou uma doença mediada por C-Met, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto, ou de uma composição farmacêuticamente aceitável que compreende um composto, a um paciente que necessite de tal tratamento. De acordo com algumas variantes da presente invenção, a expressão "quantidade eficaz" do composto ou da composição farmacêuticamente aceitável designa uma quantidade eficaz para uma doença mediada pela família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), uma doença mediada pela família Aurora ou uma doença mediada por C-Met. Os compostos e as composições de acordo com a presente invenção podem ser administrados utilizando qualquer quantidade e qualquer via de administração que seja eficaz para o tratamento ou para

a diminuição da gravidade de uma doença mediada pela família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), uma doença mediada pela família Aurora ou uma doença mediada por C-Met. A quantidade exacta necessária irá variar para diferentes pacientes, em função da espécie, idade e estado geral de saúde do sujeito, da gravidade da infecção, do agente particular, do seu modo de administração e semelhantes. De preferência, os compostos da presente invenção são formulados sob uma forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. A expressão "forma de dosagem unitária", tal como aqui utilizada, designa uma unidade física discreta de um agente que seja adequada para o paciente que se pretende tratar. No entanto, faz-se observar que a quantidade diária utilizada total dos compostos e composições da presente invenção irá ser decidida pelo médico assistente à luz dos seus conhecimento médicos. O nível específico de dose eficaz para qualquer paciente ou organismo particular irá depender de diversos factores, incluindo o distúrbio que se pretende tratar e a gravidade do distúrbio; da actividade do composto específico utilizado; da composição específica utilizada; da idade, da massa corporal, do estado geral de saúde, do sexo e da dieta do paciente; do tempo de administração, da via de administração e da taxa de excreção do composto específico utilizado e de factores semelhantes bem conhecidos na especialidade médica. O termo "paciente", tal como aqui utilizado, designa um animal, de preferência um mamífero e mais preferencialmente um ser humano.

As composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas a seres humanos e a outros animais por via oral, rectal, parentérica, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por meio de pós, unguentos ou gotas), bucal, tal como por meio de uma pulverização oral ou nasal, ou semelhante,

em função da gravidade da infecção que se pretende tratar. De acordo com determinadas variantes, os compostos da invenção podem ser administrados por via oral ou parentérica num nível de dosagem compreendido entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 50 mg/kg e de preferência entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 25 mg/kg da massa corporal do sujeito por dia, uma ou mais vezes ao dia, para se obter o efeito terapêutico desejado.

Como formas líquidas de dosagem para administração por via oral refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Para além dos compostos activos, as formas líquidas de dosagem podem conter diluentes inertes utilizados normalmente na especialidade, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propileno-glicol, 1,3-butileno-glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de sementes de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeite, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno-glicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano e suas misturas. Para além dos diluentes inertes, as composições orais também podem conter adjuvantes, tais como agentes humectantes, agentes emulsionantes e de suspensão, corantes, edulcorantes e aromatizantes.

As preparações injectáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou gelatinosas injectáveis estéreis, podem ser formuladas de acordo com o conhecimento da especialidade, utilizando agentes de dispersão ou humectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injectável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injectável estéril num diluente ou solventes parentérico não tóxico, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

Entre os veículos e solventes aceitáveis que é possível utilizar refere-se água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotónica de cloreto de sódio. Além do mais, são normalmente utilizados óleos fixos estéreis como solvente ou como meio de suspensão. Para este fim, é possível utilizar qualquer mistura de óleos fixos, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, também são utilizados ácidos gordos, tais como ácido oleico, na preparação de materiais injectáveis.

As formulações injectáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retenha bactérias ou por meio da incorporação de agentes de esterilização nas composições sólidas estéreis, as quais podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou num outro meio estéril injectável antes da sua utilização.

Para se prolongar o efeito de um composto da presente invenção, é muitas vezes desejável retardar a absorção do composto a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Tal pode ser alcançado por meio da utilização de um líquido de suspensão de um material cristalino ou amorfo com uma fraca solubilidade em água. A velocidade de absorção do composto depende então da sua velocidade de dissolução, a qual, por sua vez, depende do tamanho dos cristais e da forma cristalina. Em alternativa, a absorção retardada de uma forma do composto administrada por via parentérica é alcançada pela dissolução ou pela suspensão do composto num veículo oleoso. As formas injectáveis com depósito são preparadas por meio da formação de matrizes microencapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. É possível controlar a taxa de libertação de composto em função da proporção entre o composto e o polímero e da natureza do polímero particular utilizado. Como exemplos de outros polímeros biodegradáveis refere-se os poli(ortoésteres) e os poli(anidridos). As formulações injectáveis com depósitos

também são preparadas por fixação do composto em lipossomas ou em microemulsões que sejam compatíveis com os tecidos corporais.

De preferência, as composições para administração por via rectal ou vaginal são sob a forma de supositórios, os quais podem ser preparados por mistura dos compostos da presente invenção com excipientes ou veículos não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, polietileno-glicol ou uma cera para supositórios, a qual é sólida à temperatura ambiente e líquida à temperatura do corpo, derretendo assim no recto ou na cavidade vaginal e libertando o composto activo.

Como formas sólidas de dosagem para administração por via oral refere-se cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas sólidas de dosagem, o composto activo é misturado pelo menos com excipiente ou veículo inerte farmacêuticamente aceitável, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou a) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetil-celulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e goma de acácia, c) humectantes, tais como glicerol, d) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardamento de solução, tais como parafina, f) aceleradores de absorção, tais como compostos de amónio quaternário, g) agentes humectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes, tais como caolina e cimento de bentonite, e i) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno-glicóis sólidos, lauril-sulfato de sódio e suas misturas. No caso das cápsulas, dos comprimidos e das pílulas, a forma de dosagem também pode conter agentes de tamponamento.

As composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e dura, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar lácteo, bem como polietileno-glicóis de elevado peso molecular e semelhantes. As formas sólidas de dosagem de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e coberturas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos, os quais são bem conhecidos na especialidade de formulação farmacêutica. Facultativamente, também podem conter agentes de opacidade e também podem ser uma composição que liberte o(s) ingrediente(s) activo(s) apenas, ou preferencialmente, numa determinada parte do tracto intestinal, facultativamente de um modo retardado. Como exemplos de composições moldáveis que podem ser utilizadas refere-se substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina mole ou dura utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar lácteo, bem como polietileno-glicóis de elevado peso molecular e semelhantes.

Os compostos activos também podem estar sob uma forma microencapsulada com um ou vários excipientes, tal como referido antes. As formas sólidas de dosagem em comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e coberturas, tais como revestimentos entéricos, revestimentos de libertação controlada e outros revestimentos bem conhecidos na especialidade de formulação farmacêutica. Em tais formas sólidas de dosagem o composto activo pode ser misturado pelo menos com um diluente inerte, tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem também podem compreender, conforme é habitual na prática, substâncias suplementares para além dos diluentes inertes, v.g., lubrificantes para a formação de comprimidos e outros auxiliares para a formação de comprimidos, tais como

estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso das cápsulas, dos comprimidos e das pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes de tamponamento. Facultativamente, podem ainda conter agentes de opacidade também uma composição que permita a libertação do(s) ingrediente(s) activo(s) apenas, ou preferencialmente, em determinadas partes do tracto intestinal, facultativamente de um modo retardado. Como exemplos de composições moldáveis que podem ser utilizadas refere-se as substâncias poliméricas e as ceras.

Como formas de dosagem para administração por via tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção refere-se unguentos, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, pulverizações, inalações ou adesivos. O componente activo é misturado, sob condições estéreis, com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários. Também estão abrangidas pelo âmbito da invenção, as formulações oftálmicas, as gotas para os ouvidos e as gotas para os olhos. Além disso, a presente invenção compreende ainda a utilização de adesivos transdérmicos, os quais apresentam a vantagem de proporcionar uma libertação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por dissolução ou dispersão do composto num meio adequado. Também é possível utilizar potenciadores de absorção para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada por meio de uma membrana de controlo da taxa ou por dispersão do composto numa matriz polimérica ou gel.

Tal como descrito antes de um modo geral, os compostos da invenção são úteis enquanto inibidores de proteína cinases. De acordo com uma variante, os compostos e composições da invenção são inibidores de uma ou várias cinases da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinases da família Aurora ou cinases da família

c-Met, pelo que, não pretendendo estar limitado por qualquer teoria, os compostos e composições são particularmente úteis para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença, patologia ou distúrbio, na qual a activação de um ou várias cinases da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinases da família Aurora ou cinases da família c-Met esteja implicada na doença, na patologia ou no distúrbio. No caso de a activação de cinases da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinases da família Aurora ou cinases da família c-Met estar implicada numa doença, patologia ou distúrbio particular, então a doença, a patologia ou o distúrbio também pode ser designado por "doença mediada pela família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk)" ou "doença mediada pela família Aurora" ou "doença mediada pela família c-Met" ou um sintoma da doença. Assim sendo, de acordo com outro aspecto, os compostos da presente invenção podem ser utilizados num método para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença, uma patologia ou um distúrbio, nos quais a activação de uma ou várias cinases da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinases da família Aurora ou cinases da família c-Met esteja implicada no estado da doença.

A actividade de um composto utilizado de acordo com a presente invenção enquanto inibidor de uma cinase da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinase da família Aurora ou cinase da família c-Met pode ser testada *in vitro*, *in vivo* ou numa linhagem celular. Os ensaios *in vitro* incluem ensaios para a determinação da inibição da actividade de fosforilação ou da actividade de ATPase de cinases da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinases da família Aurora ou c-Met activadas. Em ensaios *in vitro* alternativos determina-se a aptidão do inibidor para se ligar a uma cinase da

família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), a uma cinase da família Aurora ou a c-Met. A ligação do inibidor pode ser determinada por radiomarcção do inibidor antes da ligação, isolando o complexo inibidor/cinase e determinando a quantidade de radiomarcador ligado. Em alternativa, a ligação do inibidor pode ser determinada por meio de uma experiência de competição, na qual se efectua a incubação de novos inibidores com uma cinase da família Tec (v.g., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), uma cinase da família Aurora ou c-Met ligados a radioligandos conhecidos.

A expressão "inibição significativa", tal como aqui utilizado, designa uma alteração significativa na actividade da cinase entre a amostra que compreende o composto da invenção e a cinase relevante e uma amostra equivalente que compreende a cinase na ausência do referido composto.

A expressão "patologia mediada por tirosina-cinase da família Tec", tal como aqui utilizada, designa qualquer doença ou outra patologia prejudicial, nas quais se sabe que as cinases da família Tec desempenham um papel. Como tais condições refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, doenças auto-imunes, inflamatórias, proliferativas e hiperproliferativas e doenças mediadas imunologicamente, incluindo a rejeição de órgãos e tecidos transplantados e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Como exemplos de patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec refere-se doenças do tracto respiratório, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, doenças obstrutivas das vias aéreas reversíveis, incluindo asma, tal como asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca e asma ao pó, em particular asma crónica ou inveterada (v.g. hiperresponsividade das vias aéreas a asma tardia) e bronquite. Além disso, como doenças mediadas por tirosina-

cinases da família Tec refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, as patologias caracterizadas por inflamação da membrana mucosa nasal, incluindo rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica e rinite crónica, incluindo rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinitis seca e rinitis medicamentosa; rinite das membranas, incluindo rinite cuprosa, fibrinosa e pseudomembranosa e rinite escrofulosa, rinite sazonal, incluindo rinite nervosa (febre dos fenos) e rinite vasomotora, sarcoidose, pulmão do agricultor e doenças associadas, fibrose pulmonar e pneumonia intersticial idiopática.

Como patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec é ainda possível referir doenças dos ossos e das articulações, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, (formação de pano na) artrite reumatóide, espondiloartropatia seronegativa (incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren e esclerose sistémica.

Como patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec é ainda possível referir doenças e distúrbios da pele, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, psoríase, esclerose sistémica, dermatite atópica, dermatite de contacto e outras dermatites com eczemas, dermatite seborreica, líquen planus, penfigus, penfigus bolhoso, epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculites, eritemas, eosinofilias cutâneas, uveíte, alopecia, conjuntivite vernal e areata.

Como patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec é ainda possível referir doenças e distúrbios do tracto gastrointestinal, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias associadas à

comida que apresentem efeitos remotos a partir do intestino, v.g., enxaqueca, rinite e eczema.

Como patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec é ainda possível referir doenças e distúrbios de outros tecidos e doenças sistémicas, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, esclerose múltipla, arterosclerose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), lúpus eritematoso, lúpus sistémico, eritemas, tiroidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótica, fascite eosinofílica, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary e púrpura trombocitopénica idiopática, restenose após angioplastia, tumores (por exemplo, leucemia, linfomas), arterosclerose e lúpus sistémico eritematoso.

Como patologias mediadas por tirosina-cinases da família Tec é ainda possível referir a rejeição de aloenxertos, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, rejeição de aloenxertos aguda ou crónica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele e córnea; e doença crónica de enxerto vs. hospedeiro.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona a utilização de uma das composições farmacêuticas supramencionadas para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de uma patologia mediada por Aurora.

De preferência, esse método é utilizado para o tratamento ou para a prevenção de uma patologia seleccionada entre cancros, tais como o cancro da mama, do cólon, da próstata, da pele, do pâncreas, do cérebro, do tracto genitourinário, do sistema linfático, do estômago, da laringe e do pulmão, incluindo, adenocarcinoma do pulmão e cancro das células pequenas do pulmão; apoplexia, diabetes, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, doença de

Alzheimer, fibrose quística e doenças virais, ou qualquer doença ou distúrbios específico descrito antes.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a um método para a inibição da actividade de cinase C-Met numa amostra biológica *in vitro*, o qual compreende o passo de fazer contactar a referida amostra biológica com um composto da presente invenção ou com uma composição que compreende o referido composto.

A expressão "doença mediada por C-Met" ou "patologia mediada por c-Met", tal como aqui utilizada, designa qualquer doença ou patologia prejudicial em que a c-Met desempenhe um papel. As expressões "doença mediada por C-Met" ou "patologia mediada por c-Met" também designam as doenças ou patologias que apresentem melhorias por tratamento com um inibidor de c-Met. Como tais patologias refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, o cancro renal, gástrico, do cólon, do cérebro, da mama, da próstata e do pulmão; glioblastoma, aterosclerose, fibrose pulmonar, patologias associadas ao transplante de órgãos, distúrbios alérgicos e doenças auto-imunes.

O termo "c-Met" é um sinónimo de "cMet", "MET", "Met" ou outras designações que são do conhecimento de um especialista na matéria.

De acordo com uma variante, a presente invenção diz respeito a utilização de um composto da presente invenção ou sua composição para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade do cancro renal, gástrico, do cólon, do cérebro, da mama, da próstata e do pulmão; glioblastoma, aterosclerose, fibrose pulmonar, patologias associadas ao transplante de órgãos, distúrbios alérgicos e doenças auto-imunes de um paciente que necessite de tal tratamento.

De acordo com uma variante alternativa, a presente invenção diz respeito a utilização de um composto da presente invenção ou sua composição para a preparação de um

medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de cancro gástrico ou do cérebro de um paciente que necessite de tal tratamento.

De acordo com outra variante, a presente invenção diz respeito a utilização de um composto da presente invenção ou sua composição para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de cancro renal de um paciente que necessite de tal tratamento.

Ainda de acordo com outra variante, a presente invenção diz respeito a utilização de um composto da presente invenção ou sua composição para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de cancro gástrico de um paciente que necessite de tal tratamento.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção diz respeito à utilização de um composto da presente invenção ou de uma sua composição para a preparação de um medicamento para a inibição de metástases tumorais de um paciente que necessite de tal tratamento.

A expressão "amostra biológica", tal como aqui utilizada, designa uma amostra exterior a um organismo vivo e compreende, mas sem que isso constitua qualquer limitação, culturas de células ou seus extractos; material de biopsias obtido a partir de um mamífero ou seus extractos; e sangue, saliva, fezes, sémen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou seus extractos.

A inibição da actividade de proteína cinases, v.g., inibição de c-Met, numa amostra biológica é útil para diversos propósitos que são do conhecimento de um especialista na matéria. Como exemplos de tais propósitos refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, transfusão de sangue, transplante de órgãos, armazenamento de espécimes biológicos e ensaios biológicos.

De acordo com outra variante, a presente invenção diz respeito à utilização de um composto da presente invenção

ou de uma sua composição para a preparação de um medicamento para a inibição da actividade de proteína cinases num paciente. As referidas proteína cinases compreendem, mas sem que isso constitua qualquer limitação, as proteínas cinases supramencionadas.

Faz-se observar que os compostos e as composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser utilizadas em terapias de combinação, isto é, os compostos e as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser administradas em simultâneo com, antes de, ou após, um ou vários outro procedimentos terapêuticos ou médicos desejados. As terapias de combinação particulares (terapêuticas ou procedimentos) que irão ser utilizadas em regime de combinação deverão tomar em consideração a compatibilidade das terapêuticas e/ou dos procedimentos com o efeito terapêutico desejado que se pretende alcançar. Faz-se observar também que as terapias utilizadas podem alcançar um efeito desejado para o mesmo distúrbio (por exemplo, um composto da invenção pode ser administrado em simultâneo com um outro agente utilizado para o tratamento do mesmo distúrbio), ou podem alcançar efeitos diferentes (v.g., controlo de efeitos adversos). Tal como aqui utilizados, os agentes terapêuticos suplementares que são normalmente administrados para o tratamento ou para a prevenção de uma doença ou patologia particular são conhecidos como sendo "adequados para a doença ou patologia que se pretende tratar".

Por exemplo, é possível combinar agentes quimioterapêuticos ou outros agentes anti-proliferativos com os compostos da presente invenção para o tratamento de doenças proliferativas e de cancro. Como exemplos de agentes quimioterapêuticos conhecidos refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, por exemplo, como outras terapias ou agentes anticancerígenos que podem ser utilizados em combinação com os agentes anticancerígenos da

presente invenção refere-se cirurgia, radioterapia apenas em alguns exemplos, radiação gama, radioterapia com feixe de neutrões, radioterapia com feixe de electrões, terapia com protões, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, apenas para referir alguns), terapia endócrina, modificadores da resposta biológica (interferões, interleucinas e factor de necrose tumoral (TNF), para nomear alguns), hipertermia e crioterapia, agentes para atenuar os efeitos adversos (v.g., anti-eméticos) e outros fármacos quimioterapêuticos aprovados, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina e antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), citotóxicos (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecano, topotecano), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitroso-ureias (carmustina, lomustina), iões inorgânicos (cisplatina, carboplatina), enzimas (asparaginase) e hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida e megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona e ciclofosfamida. Para uma compreensão mais extensa sobre as actualizações de terapias contra o cancro veja-se <http://www.nci.nih.gov/>, uma listagem de fármacos oncológicos aprovados pela FDA veja-se <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, e Merck Manual, 17ª Ed. 1999.

Como exemplos de outros agentes que é possível combinar com os inibidores da presente invenção refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação: tratamentos para a doença de Alzheimer, tais como Aricept® e Exelon®; tratamentos para a doença de Parkinson, tais como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrola, pramipexole, bromocriptina, pergolida, tri-hexefendilo e amantadina; agentes para o tratamento de esclerose múltipla (EM), tais

como interferão beta (v.g., Avonex[®] e Rebif[®]), copaxona[®] e mitoxantrona; tratamentos para a asma, tais como albuterol e Singulair[®]; agentes para o tratamento de esquizofrenia, tais como ziprexa, risperdal, seroquel e haloperidol; agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteróides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida e sulfassalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressores, tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenilato de mofetilo, interferões, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina e sulfassalazina; factores neurotróficos, tais como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferões, anti-convulsivos, bloqueadores dos canais de iões, riluzole e agentes anti-Parkinson; agentes para o tratamento de doenças cardiovasculares, tais como bloqueadores beta, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores do canal de cálcio e estatinas; agentes para o tratamento de doenças hepáticas, tais como corticosteróides, colestiramina, interferões e agentes anti-virais; agentes para o tratamento de distúrbios hematológicos, tais como corticosteróides, agentes anti-leucémicos e factores de crescimento; e agentes para o tratamento de distúrbios imunodeficientes, tais como globulina gama.

A quantidade de agente terapêutico suplementar presente nas composições da presente invenção será inferior à quantidade normalmente administrada numa composição que compreende esse agente terapêutico como o único agente activo. De preferência, a quantidade de agente terapêutico suplementar nas composições da presente invenção irá estar compreendida entre cerca de 50% e 100% da quantidade normalmente presente numa composição que compreende esse agente como o único agente terapeuticamente activo.

Os compostos da presente invenção, ou as suas composições farmacêuticamente aceitáveis, também podem ser

incorporados em composições para o revestimento de dispositivos médicos implantáveis, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, endopróteses e cateteres. Assim, a presente invenção, de acordo com outro aspecto, compreende uma composição para o revestimento de um dispositivo implantável, a qual compreende um composto da presente invenção conforme descrito antes e nas classes e subclasses aqui descritas, e um veículo adequado para o revestimento do referido dispositivo implantável. Ainda de acordo com outro aspecto, a presente invenção compreende um dispositivo implantável revestido com uma composição que compreende um composto da presente invenção, conforme descrito antes e nas classes e subclasses aqui descritas, e um veículo adequado para o revestimento do referido dispositivo implantável.

As endopróteses vasculares, por exemplo, foram utilizadas para ultrapassar a restenose (estreitamento da parede dos vasos após lesão). No entanto, os pacientes com endopróteses ou com outros dispositivos implantáveis apresentam um risco de formação de coágulos ou de activação de plaquetas. Estes efeitos indesejados podem ser prevenidos ou diminuídos por meio do pré-revestimento do dispositivo com uma composição farmacologicamente aceitável que compreenda um inibidor de cinase. Nas patentes de invenção norte-americanas n^{os} 6 099 562; 5 886 026 e 5 304 121 encontram-se descritos revestimentos adequados e a preparação de dispositivos implantáveis revestidos. Tipicamente, os revestimentos são constituídos por materiais poliméricos biocompatíveis, tais como polímero de hidrogel, polimetildissiloxano, policaprolactona, polietileno-glicol, ácido poliláctico, acetato de etileno-vinilo e suas misturas. Os revestimentos podem ser facultativamente cobertos com um revestimento superior adequado de fluoro-silicone, polissacarários, polietileno-

glicol, fosfolípidos ou suas combinações para conferir características de libertação controlada à composição.

EXEMPLOS

Tal como aqui utilizado, o termo "Tr (minuto)" designa o tempo de retenção de HPLC, em minutos, associado ao composto. Salvo quando indicado de outro modo, o método de HPLC utilizado para a obtenção do referido tempo de retenção foi o seguinte.

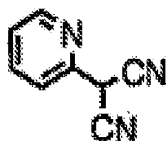
Coluna: 'Ace 5 C8', 15 cm x 4,6 mm di

Gradiente: 0-100% de acetonitrilo + metanol (50:50)
(Tris fosfato 20 mM a pH 7,0)

Caudal: 1,5 mL/minuto

Detecção: 225 nm

Exemplo 1

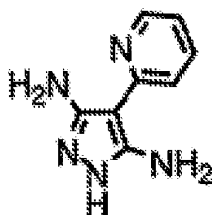


2-Piridina-2-il-malononitrilo

A diisopropilamina (15,3 mL, 109 mmol) em tolueno (500 mL), a 0°C-5°C e sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota e ao longo de ~ ½ hora, "BuLi/THF 1,6 M (68,5 mL, 109 mmol). Agitou-se a mistura de reacção durante mais 15 minutos e depois adicionou-se, gota a gota, 2-piridil-acetonitrilo (5,55 mL, 49,6 mmol), ao longo de 1 hora. Adicionou-se então 2-clorobenziltiocianato (20,0 g, 109 mmol), descrito na literatura por Schlesinger, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 585, numa solução em tolueno (100 mL), ao longo de 1 hora. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 2 horas. Adicionou-se água e separou-se as camadas. Extraiu-se duas vezes a fase orgânica com 200 mL de NaOH 2 N. Arrefeceu-se as fases aquosas combinadas até 0°C e

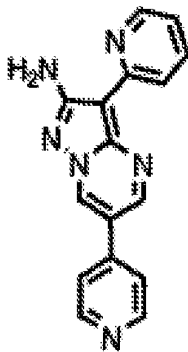
acidificou-se até um valor de pH ~ 1. Filtrou-se o precipitado obtido e secou-se para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido brônzeo pálido (4,50 g, rendimento de 63%). δ H (DMSO- d_6) 6,79 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,79 (1H, dd), 12,95 (1H, s lr).

Exemplo 2



4-Piridina-2-il-1H-pirazol-3,5-diamina

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 2-piridina-2-il-malononitrilo (0,65 g, 4,59 mmol) e hidrato de hidrazina (225 μ L, 4,59 mmol) em EtOH (5 mL) e agitou-se durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido resultante com Et₂O para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido brônzeo pálido (0,42 g, 52%). Evaporou-se o filtrado até à secura e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ (a 0,5:5:95), para se obter mais 63,3 mg (8%) do produto desejado. MS (ES⁺) 176, (ES⁻) 174. δ H (DMSO- d_6) 5,45 (4H, s lr), 6,98 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,69 (1H, t), 8,46 (1H, d), 10,55 (1H, s lr).

Exemplo 3**3-Piridina-2-il-6-piridina-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina I-1**

Colocou-se uma mistura de 4-piridina-2-il-1H-pirazol-3,5-diamina (290 mg, 1,66 mmol) e 2-piridina-4-il-malonaldeído (247 mg, 1,66 mmol) em etanol (5 mL) com uma quantidade catalítica de ácido acético (6 gotas). Submeteu-se a mistura de reacção a irradiação com microondas a 140°C durante 15 minutos. Arrefeceu-se a mistura impura até à temperatura ambiente, filtrou-se o precipitado resultante e lavou-se com mais etanol para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido amarelo dourado (295 mg, 62%). MS (ES⁺) 289, (ES⁻) 287. δ H (DMSO-d₆) 7,16 (1H, dd), 7,21 (2H, m), 7,84 (1H, m), 7,89 (2H, m), 8,57 (2H, m), 8,65 (2H, d), 8,98 (1H, d), 9,44 (1H, d).

Foram preparados diversos outros compostos utilizando métodos praticamente idênticos aos aqui descritos no exemplo 3. Os dados de caracterização para alguns desses compostos estão agrupados no quadro 4 seguinte e incluem os dados de HPLC, de LC/MS (observado) e de ¹H NMR.

Os dados de ¹H NMR foram agrupados no quadro 6 seguinte, em que os dados de ¹H NMR foram obtidos a 400 MHz em DMSO deuterado, salvo quando indicado de outro modo, e concluiu-se que eram consistentes com a estrutura. Os

números dos compostos correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 1.

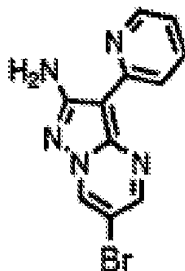
Quadro 6. Dados de caracterização para os compostos seleccionados

Comp. nº (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
2	318	9,68	3,81 (3H, s), 7,07 (4H, m), 7,12 (1H, m), 7,75 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,54 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,82 (1H, d) 9,15 (1H, d)
3	366	/	(500 MHz) 7,14 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 9,27 (d, 1H)
4	318	/	(500 MHz) 3,86 (s, 3H), 6,97 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,23 (d, 1H)
5	302	10,12	2,40 (3H, s), 7,15 (3H, m), 7,35 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,90 (1H, t), 8,60 (2H, m), 8,90 (1H, s), 9,20 (1H, d)
6	411	8,74	3,45 (3H, s), 7,20 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,90 (1H, t), 8,15 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,55 (2H, m), 8,70 (1H, s), 9,20 (1H, d)
7	289	8,76	7,20 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,90 (1H, t), 8,00 (1H, t), 8,15 (1H, d), 8,60 (2H, m), 8,70 (1H, m), 9,20 (1H, s), 9,45 (1H, s)

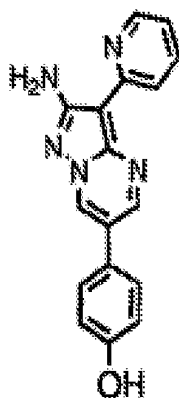
Comp. n° (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
8	290	8,29	7,20 (1H, m), 7,35 (2H, s), 7,90 (1H, t), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 8,90 (1H, d), 9,25 (2H, d), 9,65 (1H, s)
9	290	8,44	7,20 (1H, m), 7,30 (2H, s), 7,95 (1H, t), 8,70 (3H, m), 8,80 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,60 (1H, s)
10	333	6,64	7,15 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,95 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, t), 8,40 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,30 (1H, s), 9,80 (1H, s)
11	333	6,65	7,15 (1H, m), 7,25 (2H, d), 7,90 (1H, t), 8,25 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,15 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,55 (1H, s)
12	360	8,34	3,10 (6H, s), 7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,90 (1H, t), 8,05 (1H, t), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,20 (1H, s), 9,45 (1H, s)
13	402	8,26	3,60 (4H, m), 3,75 (4H, m), 7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,90 (1H, t), 8,00 (1H, t), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,20 (1H, s), 9,45 (1H, s)
14	360	8,08	3,05 (6H, s), 7,15 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,55 (1H, d), 7,90 (1H, t), 8,00 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 8,75 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,50 (1H, s)

Comp. n° (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
15	402	8,06	3,65 (8H, m), 7,15 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,90 (1H, t), 8,00 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 8,75 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,50 (1H, s)
16	403	7,78	2,20 (6H, s), 2,45 (2H, m), 3,50 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,50 (1H, t), 8,00 (1H, d), 8,10 (1H, t), 8,30 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,15 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,90 (1H, s)
17	401	7,27	2,80 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,60 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,20 (2H, s), 7,50 (1H, d), 7,85 (1H, t), 8,05 (1H, t), 8,20 (1H, d), 8,60 (2H, m), 9,20 (1H, s), 9,45 (1H, s)
18	401	7,22	3,30 (8H, m), 7,15 (1H, m), 7,20 (2H, s lr), 7,90 (1H, t), 8,10 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 8,65 (2H, m), 8,80 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,55 (1H, s)
19	417	7,62	2,00 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,40 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,60 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,90 (2H, m), 8,15 (1H, m), 8,55 (2H, m), 8,70 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,50 (1H, s)
20	322	/	(500 MHz) 7,11 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,24 (d, 1H)

Comp. n° (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
21	340	/	(500 MHz) 7,18 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,59 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)
22	417	/	(500 MHz) 3,25 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,8 (lr, 2H), 4,05 (lr, 2H), 4,43 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,83 (d, 1H), 9,16 (d, 1H)
23	331	9,14	3,79 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,72 (2H, s), 7,02-7,04 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,66 (2H, d), 8,55 (1H, s), 8,95 (1H, s)
24	302	8,17	3,96 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,15 (1H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,31-7,32 (3H, m), 7,90 (1H, t), 8,00 (1H, m), 8,65 (1H, d), 8,97 (1H, s), 9,25 (1H, s)
25	302	7,87	3,95 (2H, s), 5,94 (2H, s), 7,13 (1H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,81 (2H, d), 8,60 (2H, d), 8,73 (1H, s), 9,23 (1H, s)

Exemplo 4**6-Bromo-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina
II-2**

Colocou-se em suspensão 4-(piridina-2-il)-1H-pirazol-3,5-diamina (2,54 g, 14,51 mmol) e 2-bromo-malonaldeído (2,41 g, 15,97 mmol) em etanol anidro (35 mL). Adicionou-se uma pequena quantidade de ácido acético glacial (30 gotas) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Depois de se deixar arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Purificou-se o sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com EtOAc que continha 2% de uma solução aquosa de NH_3 , para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido amarelo (0,82 g, rendimento de 19%). MS (ES^+) 290/292. δH ($\text{DMSO}-d_6$) 7,2 (3H, m), 7,9 (1H, t), 8,5 (1H, d), 8,6 (2H, m), 9,3 (1H, s).

Exemplo 5**4-(2-Amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-il)-fenol II-6**

Colocou-se em suspensão 6-bromo-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina (50 mg, 0,17 mmol) e ácido 4-hidroxifenilborónico (48 mg, 0,35 mmol) em DMF anidra (1,4 mL). Adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 2 M (0,346 mL, 0,69 mmol) e desgaseificou-se a mistura de reacção. Adicionou-se complexo de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II) em diclorometano (proporção 1:1, 8 mg, 0,010 mmol) e aqueceu-se a mistura num microondas a 120°C durante 20 minutos. Depois de se deixar arrefecer até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Purificou-se o sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com EtOAc, para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido amarelo (35 mg, rendimento de 67%). MS (ES^+) 304. δH (DMSO-d_6) 6,8 (1H, d), 7,1 (3H, m), 7,2 (1H, d), 7,3 (1H, t), 7,9 (1H, t), 8,6 (2H, m), 8,8 (1H, s), 9,2 (1H, s), 9,7 (1H, s).

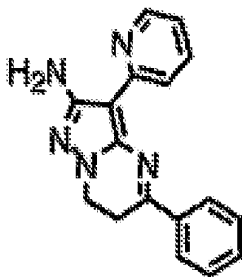
Foram preparados diversos outros compostos por métodos praticamente semelhantes aos aqui descritos para o exemplo 5. Os dados de caracterização para alguns desses compostos estão agrupados no quadro 5 seguinte e incluem os dados de HPLC, de LC/MS (observado) e de ^1H NMR.

Os dados de ^1H NMR foram agrupados no quadro 7 seguinte, em que os dados de ^1H NMR foram obtidos a 400 MHz em DMSO deuterado, salvo quando indicado de outro modo, e concluiu-se que eram consistentes com a estrutura. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 2.

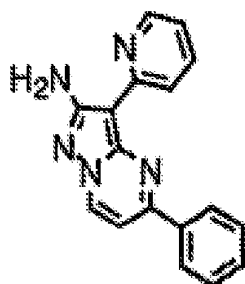
Quadro 7. Dados de caracterização para os compostos seleccionados

Comp. nº (II-)	M+1 (obs)	Tr (min)	^1H -NMR
1	288	9,72	7,15 (3H, m), 7,90 (2H, m), 7,40 (1H, t), 7,50 (2H, m) 7,85 (3H, m), 8,55 (2H, m), 8,90 (1H, s), 9,25 (1H, s)
3	322	10,14	7,15 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (1H, m) 7,90 (1H, t), 8,60 (3H, m), 9,05 (1H, s)
4	359	8,63	3,05 (6H, m), 7,15 (3H, m), 7,55 (1H, d), 7,90 (3H, m), 8,60 (2H, m), 8,90 (1H, s), 9,30 (1H, s)
5	401	8,06	2,40 (4H, m), 3,20 (4H, m), 7,15 (2H, t), 7,70 (1H, d), 7,90 (3H, m), 8,60 (2H, m), 8,85 (2H, m), 8,90 (1H, s), 9,30 (1H, s)
7	303	8,75	5,25 (2H, s), 6,60 (1H, d), 6,90 (2H, m), 7,10 (4H, m), 7,85 (1H, t), 8,55 (2H, m), 8,75 (1H, s), 9,05 (1H, s)
8	402	8,60	2,20 (6H, s), 2,45 (2H, m), 3,40 (2H, m), 7,15 (3H, m), 7,85 (1H, t), 7,95 (4H, m), 8,60 (3H, m), 8,95 (1H, s), 9,30 (1H, s)

Comp. nº (II-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
9	416	8,71	2,00 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,40 (2H, m), 3,00 (4H, m), 3,55 (1H, m), 7,15 (3H, m), 7,50 (2H, d), 7,90 (3H, m), 8,60 (3H, m), 8,90 (1H, s), 9,30 (1H, s)

Exemplo 6**5-Fenil-3-piridina-2-il-6,7-di-hidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina**

Colocou-se em suspensão 6-bromo-3-piridina-2-il-pirazolo-[1,5-a]pirimidina-2-ilamina (0,52 g, 3,01 mmol) e cloridrato de 3-dimetilamino-1-fenil-propano-1-ona (0,64 g, 3,01 mmol) em DMF anidra (10 mL). Aqueceu-se a mistura a 160°C durante 3 horas com agitação. Depois de se deixar arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, verteu-se a mistura sobre água fria. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido amarelo (0,79 g, rendimento de 93%). MS (ES⁺) 290. δH (DMSO-d₆) 3,3 (2H, m), 4,1 (2H, m), 6,1 (2H, s), 7,2 (1H, m), 7,7 (4H, m), 7,9 (1H, t), 8,2 (1H, m), 8,4 (1H, d), 8,6 (1H, d).

Exemplo 7**5-Fenil-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina
III-1**

Colocou-se em suspensão 5-fenil-3-piridina-2-il-6,7-di-hidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina (0,297 g, 1,03 mmol) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,256 g, 1,13 mmol) em 1,4-dioxano anidro (10 mL). Aqueceu-se a mistura a 110°C durante 90 minutos. Depois de se deixar arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Repartiu-se o sólido resultante entre acetato de etilo e uma solução aquosa de Na₂CO₃ 2 M. Lavou-se a camada orgânica com novas porções da solução aquosa de Na₂CO₃ 2 M (2 x 20 mL), com H₂O (1 x 20), secou-se sobre Na₂SO₄ e filtrou-se. Purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com EtOAc/éter de petróleo (a 1/1), para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido amarelo (0,15 g, rendimento de 51%). MS (ES⁺) 288. δH (DMSO-d₆) 7,1 (3H, m), 7,6 (4H, m), 8,0 (1H, s), 8,4 (2H, d), 8,6 (1H, m), 8,8 (1H, d), 9,0 (1H, d).

Foram preparados diversos outros compostos por métodos praticamente semelhantes aos aqui descritos para o exemplo 7. Os dados de caracterização para alguns desses compostos estão agrupados no quadro 6 seguinte e incluem os dados de HPLC, de LC/MS (observado) e de ¹H NMR.

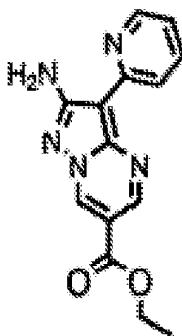
Os dados de ¹H NMR foram agrupados no quadro 8 seguinte, em que os dados de ¹H NMR foram obtidos a 400 MHz em DMSO deuterado, salvo quando indicado de outro modo, e

concluiu-se que eram consistentes com a estrutura. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 3.

Quadro 8. Dados de caracterização para os compostos seleccionados

Comp. nº (III-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
2	318	9,82	3,90 (3H, s), 7,05 (2H, m), 7,20 (3H, m), 7,50 (1H, d), 7,95 (1H, t), 8,30 (2H, d), 8,60 (1H, m), 8,80 (1H, d), 8,90 (1H, d)

Exemplo 8

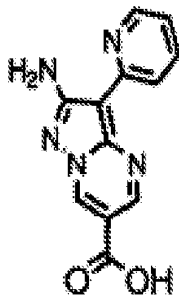


Éster etílico do ácido 2-amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico IV-1

Preparou-se uma mistura de 4-(piridina-2-il)-1H-pirazol-3,5-diamina (0,10 g, 0,57 mmol), (etoxicarbonil)-malondialdeído (0,084 g, 0,57 mmol) e 2 gotas de ácido acético em 1-propanol (3 mL) e aqueceu-se no microondas durante 15 minutos a 180°C, sob agitação. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se com etanol e secou-se sob uma pressão hipobárica a 60°C durante 3 dias para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (0,098 g, rendimento de 61%). MS (ES⁺) 284. δH (500 MHz, DMSO-d₆)

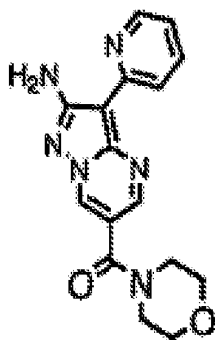
1,35 (3H, t), 4,36 (2H, q), 7,19 (1H, m), 7,36 (2H, s), 7,87 (1H, dt), 8,58 (2H, m), 8,82 (1H, d), 9,18 (1H, d).

Exemplo 9



Ácido 2-amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico IV-3

Durante 3 horas, manteve-se ao refluxo uma solução de éster etílico do ácido 2-amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (1,58 g, 5,58 mmol) e hidróxido de potássio (0,95 g, 16,7 mmol) em etanol (30 mL) e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Removeu-se por filtração o precipitado, lavou-se com éter, colocou-se em suspensão em éter, tratou-se com HCl 2 M/Et₂O (15 mL, 30 mmol), agitou-se durante 0,5 hora e filtrou-se, lavando com éter, para se obter um sal HCl do composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (0,88 g, rendimento de 54%). MS (ES⁺) 256. δ H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,25 (1H, m), 7,94 (1H, t), 8,56 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,83 (1H, d), 9,16 (1H, d).

Exemplo 10**(2-Amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-il)-
morfolina-4-il-metanona (IV-12)**

Preparou-se uma mistura de ácido 2-amino-3-piridina-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (0,06 g, 0,20 mmol), morfolina (0,02 mL, 0,25 mmol) e HBTU (0,09 g, 0,25 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 24 horas. Removeu-se por filtração o precipitado e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com NH_4OH : :metanol:diclorometano (a 0,5:5:95), para se obter o composto em epígrafe (0,02 g, rendimento de 35%). MS (ES^+) 325. δH (500 MHz, DMSO-d_6) 3,63 (8H, m), 7,17 (3H, m), 7,85 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,56 (2H, m), 8,99 (1H, s).

Foram preparados diversos outros compostos por métodos praticamente semelhantes aos aqui descritos. Os dados de caracterização para alguns desses compostos estão agrupados no quadro 7 seguinte e incluem os dados de HPLC, de LC/MS (observado) e de ^1H NMR.

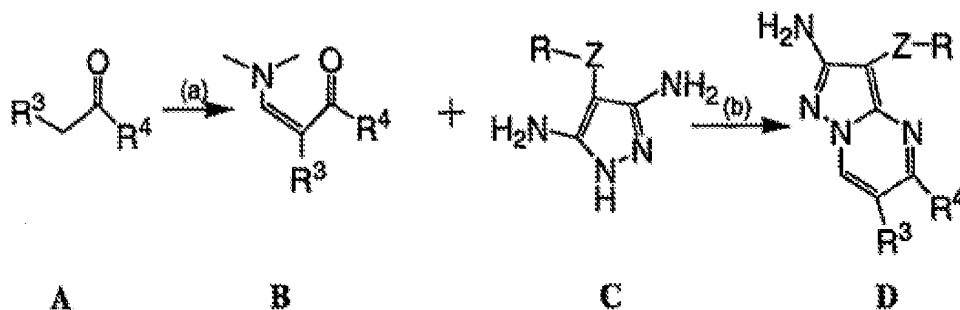
Os dados de ^1H NMR foram agrupados no quadro 9 seguinte, em que os dados de ^1H NMR foram obtidos a 500 MHz em DMSO deuterado, salvo quando indicado de outro modo, e concluiu-se que eram consistentes com a estrutura. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 5.

Quadro 9. Dados de caracterização para os compostos seleccionados

Comp. nº (IV-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
2	366	/	(500 MHz) 1,70 (6H, m), 2,50 (6H, m), 3,34 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,86 (1H, dt), 8,56 (2H, m), 8,61 (1H, t), 8,84 (1H, d), 9,19 (1H, d)
4	382	/	(500 MHz) 1,71 (2H, m), 2,35 (6H, m), 3,33 (2H, m), 3,58 (4H, m), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,86 (1H, dt), 8,56 (3H, m), 8,85 (1H, d), 9,20 (1H, d)
5	366	/	(500 MHz) 1,49 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,92 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,29 (3H, m), 3,00 (1H, m), 3,34 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,86 (1H, dt), 8,57 (3H, m), 8,84 (1H, d), 9,19 (1H, d)
6	368	/	(500 MHz) 1,2 (6H, m), 2,50 (4H, m), 3,12 (5H, m), 3,75 (2H, m), 7,18 (3H, m), 7,85 (1H, m), 8,56 (3H, m), 9,05 (1H, m)
7	326	/	(500 MHz) 2,26 (3H, s 1r), 2,70 (2H, m), 3,05 (3H, s 1r), 3,49 (2H, m), 7,16 (3H, m), 7,84 (1H, dt), 8,54 (4H, m), 9,10 (1H, m)

Comp. n° (IV-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
8	352	/	(500 MHz) 1,07 (2H, m), 1,65 (3H, m), 2,46 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,17 (2H, m), 7,16, (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,86 (1H, dt), 8,56 (3H, m), 8,86 (1H, d), 9,23 (1H, d)
9	340	/	(500 MHz) 1,72 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,41 (2H, t), 3,33 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,86 (1H, dt), 8,56 (2H, m), 8,60 (1H, t), 8,84 (1H, d), 9,20 (1H, d)
10	395	/	(500 MHz) 1,70 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,36 (10H, m), 3,33 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,56 (1H, dt), 8,56 (3H, m), 8,84 (1H, d), 9,20 (1H, d)
11	338	/m),	(500 MHz) 2,21 (3H, s), 2,36 (4H, 3,59 (4H, m), 7,16 (3H, m), 7,84 (1H, dt), 8,50 (1H, d), 8,55 (2H, m), 8,96 (1H, d)
13	295	/ m),	(500 MHz,) 0,60 (2H, m), 0,74 (2H, 2,86 (1H, m), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,85 (1H, dt), 8,55 (3H, m), 8,82 (1H, d), 9,18 (1H, d)

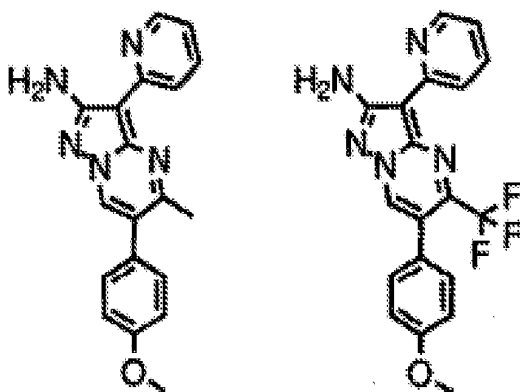
Exemplo 11: síntese dos compostos de acordo com o esquema VIII



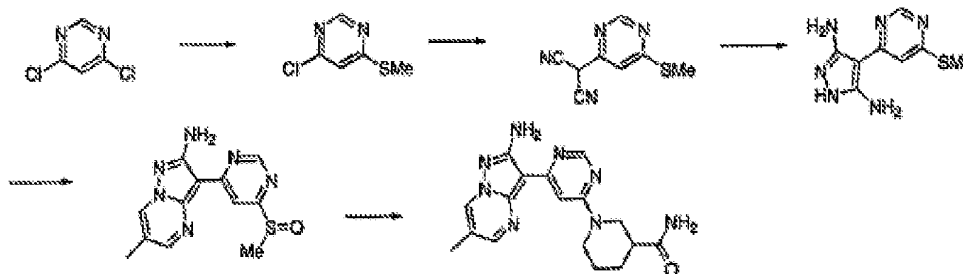
Reagentes e condições: (a) DMF-DMA, 85°C, 16 horas; (b) EtOH, AcOH, irradiação com microondas, 120°C, 30 minutos.

O esquema VII anterior mostra uma outra via sintética geral, a qual foi utilizada para a preparação dos compostos **D** da presente invenção, em que os símbolos Z, R, R^3 e R^4 possuem as significações aqui definidas. O intermediário **B** foi preparado de acordo com o passo (a) do esquema VII a partir do composto **A**. As pirazolo[1,5-a]pirimidinas (**D**) foram preparadas por ciclização, com o auxílio de microondas, de diamino-pirazóis **C** com enaminonas **B**.

Como exemplos de compostos preparados de acordo com os métodos gerais descritos nos esquemas VI e VII refere-se os a seguir apresentados:



Exemplo 12: síntese de 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)-pirimidina-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-amina



Síntese de 4-cloro-6-(metiltio)-pirimidina

Dissolveu-se 4,6-dicloropirimidina (15,4 g, 0,10 mol) em THF (120 mL) à temperatura ambiente e adicionou-se NaSMe (8,5 g, 0,12 mol), sob a forma de um sólido. Aqueceu-se a mistura de reacção até 60°C durante 16 horas, depois deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etilo (300 mL) e água (300 mL). Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se para se obter um óleo cor-de-laranja, o qual se deixou recristalizar a partir de hexanos para se obter um sólido amarelo pálido, 9,85 g, 0,061 mol, 61%. H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8,74 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Síntese de 2-(6-(metiltio)-pirimidina-4-il)-malononitrilo

Colocou-se em suspensão hidreto de sódio (10,8 g, 0,27 mol) em THF (100 mL) a 0°C. A esta suspensão, adicionou-se, gota a gota, uma solução de malonitrilo (8,0 g, 0,122 mol) em 50 mL de THF. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção durante mais 10 minutos e depois adicionou-se 4-cloro-6-(metiltio)-pirimidina (9,85 g, 0,61 mol) em 50 mL de THF. Fez-se passar azoto através da mistura de reacção durante 10 minutos, adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (3,3 g, 3,0 mmol), sob a forma de um sólido, e aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C. Depois de se

aquecer durante 4 horas, deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e extinguiu-se cuidadosamente com água. Concentrou-se então a mistura de reacção até um resíduo, adicionou-se 100 mL de água e depois acrescentou-se HCl 6 N até se obter um valor de pH = 1. Filtrou-se o precipitado formado, lavou-se com água e com éter dietílico, colocou-se em suspensão em acetato de etilo (100 mL) e filtrou-se novamente. Secou-se este sólido para se obter 11,4 g, 0,06 mol, 98%. H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8,28 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Síntese de 4-(6-(metiltio)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-3,5-diamina

Colocou-se em suspensão 2-(6-(metiltio)-pirimidina-4-il)-malononitrilo (11,4 g, 0,06 mol) em 150 mL de EtOH e adicionou-se hidrato de hidrazina (3 mL, 0,06 mol). Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 3 dias. Concentrou-se a mistura de reacção até se obter um sólido, o qual se colocou em suspensão em acetato de etilo (100 mL) e se filtrou. Secou-se este sólido para se obter o produto, 10,4 g, 46,8 mmol, 78%, pureza de cerca de 80%).

Síntese de 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)-pirimidina-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-amina

Combinou-se 4-(6-(metiltio)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-3,5-diamina (1,0 g, 4,5 mmol) com 3-etoxi-2-metilacrilaldeído (0,63 g, 5,3 mmol) em isopropanol (12 mL). Adicionou-se ácido acético (0,1 mL) à mistura de reacção, depois fechou-se estanquemente num recipiente para microondas e aqueceu-se a 160°C durante 15 minutos. Diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo (200 mL) e NaOH 1 N (60 mL), separou-se as camadas e concentrou-se a camada orgânica até 60 mL. Arrefeceu-se esta solução até 0°C e adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico a 77% (1,9 g, 8,5 mmol). Decorrida 1 hora, formou-se um precipitado

amarelo que se removeu por filtração, se lavou com acetato de etilo e se secou para se obter o produto, 0,39 g, rendimento de 30%. LCMS MH^+ 289,29. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Síntese de 1-(6-(2-amino-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il)-pirimidina-4-il)-piperidina-3-carboxamida

Dissolveu-se 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)-pirimidina-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-amina (60 mg, 0,21 mmol) em NMP com nipecotamida (100 mg, 0,78 mmol) e aqueceu-se a 200°C num microondas durante 20 minutos. Purificou-se a mistura de reacção por HPLC RP (C18, CH_3CN/H_2O e 0,1% de TFA) e verteu-se as fracções puras sobre acetato de etilo/NaOH 0,5 N. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e concentrou-se até um sólido amarelo, o qual se dissolveu em HCl 1 N e em MeOH e se concentrou para se obter o sal HCL com o aspecto de um sólido amarelo, 20 mg, 0,052 mmol, 26%. LC/MS MH^+ 353.4. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,52 (s, 1H).

Os dados de 1H NMR foram agrupados no quadro 10 seguinte, em que os dados de 1H NMR foram obtidos a 500 MHz em DMSO deuterado, salvo quando indicado de outro modo, e concluiu-se que eram consistentes com a estrutura. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 5.

Quadro 10. Dados de caracterização para os compostos seleccionados

Comp. nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
1	225,10	2,60	(500 MHz, dmsO-d6) 8,59 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 2,45 (s, 3H) ppm.
2	265,90	2,62	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,20 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,05 (2H, d), 6,70 (2H, s lr), 3,80 (3H, s) ppm.
3	348,20	2,10	
4	316,20	2,30	
5	356,10	2,30	
6	330,20	1,90	
7	302,20	2,20	
8	304,20	1,90	
9	316,20	2,30	
10	313,10	2,00	
11	332,10	1,80	
12	316,20	2,30	
13	306,10	2,10	
14	318,20	2,10	
15	364,10	2,50	
16	381,20	1,80	
17	372,10	2,20	
18	380,10	1,90	
19	372,10	2,40	
20	303,20	1,70	
21	333,10	2,00	
22	319,10	1,80	
23	345,20	1,50	

Comp. nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
24	317,00	3,00	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,22 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,59 (2H, d), 6,50 (2H, s lr), 4,30 (2H, q), 1,30 (3H, t) ppm.
25	284,00	2,10	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,40 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,70 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 6,55 (2H, s lr), 4,30 (2H, q), 1,30 (3H, t) ppm.
26	285,00	2,00	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,50 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,65 (1H, d), 6,60 (2H, s lr), 4,30 (2H, q), 1,30 (3H, t) ppm.
27	285,00	1,90	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,90 (1H, d), 8,21 (1H, d), 6,62 (2H, s lr), 4,30 (2H, q), 1,30 (3H, t) ppm.
28	257,00	1,50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,15 (1H, d), 6,80 (2H, s lr) ppm.

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
29	330,60	3,41	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
30	378,70	3,90	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)
31	378,60	3,41	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,52 (m, 3H), 1,60 (s, 3H)
32	382,30	2,50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,65 (1H, s), 9,25 (2H, m), 8,9 (1H, d), 8,20 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,70 (2H, m), 4,60 (2H, s) ppm.

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
33	325,20	1,90	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,50 (1H, s), 9,20 (1H, m), 9,15 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,45 (1H, m), 3,4 (3H, m), 1,20 (6H, d), 1,1 (3H, m) ppm.
34	393,40	1,40	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,60 (1H, s), 9,25 (1H, m), 9,20 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,20 (1H, m), 4,5 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,90 (4H, m), 1,75 (2H, m) ppm.
35	417,40	1,60	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,60 (1H, s), 9,21 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,35 *3H, m), 7,29 (2H, m), 4,85 (2H, s), 3,74 (2H, m), 3,35 (2H, m), 2,80 (6H, s) ppm.
36	375,40	1,30	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,21 (1H, m), 8,89 (1H, d), 8,80 (2H, m), 8,20 (1H, m), 7,80 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,55 (2H, m), 1,15 (3H, t) ppm.

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
37	390,40	1,90	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,21 (2H, m), 8,85 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,30 (5H, m), 4,80 (2H, s), 4,0 (2H, m), 3,50 (2H, m) ppm.
38	399,40	2,20	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,21 (2H, m), 8,85 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,25 (5H, m), 4,80 (2H, s), 3,70 (2H, m), 2,85 (2H, m) ppm.
39	340,30	1,50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,21 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,20 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,35 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,70 (2 H, m) ppm.
40	323,30	1,50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,25 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,20 (3H, s), 2,95 (2H, m) ppm.
41	360,40	2,10	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,25 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,30 (5H, m), 4,70 (2H, s), 3,0 (3H, s) ppm.

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
42	374,40	2,30	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,25 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 7,30 (5H, m), 4,75 (2H, s), 3,40 (2H, m), 1,10 (3H, t) ppm.
43	389,40	1,50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,60 (1H, s), 9,22 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 8,0 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,75 (3H, m), 4,45 (2H, s), 2,90 (6H, s) ppm.
44	326,20	1,30	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,22 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,40 (1H, m), 2,20 (1H, m), 1,95 (2H, m) ppm.
45	310,30	1,70	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,55 (1H, s), 9,22 (2H, m), 8,89 (1H, d), 8,20 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,55 (2H, m), 1,85 (4H, m) ppm.
46	376,40	2,00	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,60 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,89 (1H, d), 8,40 (1H, m), 8,20 (1H, m), 7,30 (5H, m), 5,20 (1H, m), 3,75 (2H, m) ppm.

Comp. n ^o (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
47	413,10	3,40	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,50 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,70 (1H, t), 8,30 (1H, t), 8,10 (1H, d), 7,91 (1H, t), 7,60 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,35 (1H, d), 6,61 (2H, s), 4,55 (2H, m) ppm.
48	307,10	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 8,79 (1H, m), 8,46 (1H, m), 6,32 (2H, s), 4,30 (2H, m), 4,05 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,0 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,29 (3H, t) ppm.
49	373,90	3,90	
50	319,20	1,70	
51	414,20	1,50	
52	290,00	1,30	
53	306,20	1,30	
54	402,40	1,40	
55	414,40	1,30	
56	394,10	2,50	
57	296,70	2,62	
58	280,90	3,22	
59	294,00	3,36	
60	451,40	0,80	
61	443,50	1,30	
62	403,40; 401,20	1,30; 1,90	
63	429,00	1,30	
64	458,40	1,80	
65	403,40	1,30	
66	444,40	1,70	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
67	388,40	1,70	
68	459,40	1,30	
69	415,50	1,30	
70	429,40	1,30	
71	430,40	1,50	
72	384,40	1,70	
73	378,40	1,70	
74	430,20	1,50	
75	404,40	1,60	
76	472,50; 473,50	1,90; 1,30	
77	388,40	1,90	
78	445,40	1,30	
79	416,40	1,50	
80	431,50	1,50	
81	401,40	1,20	
82	444,40	1,60	
83	444,40	1,60	
84	469,50	1,30	
85	431,40	1,40	
86	372,30	1,60	
87	418,40	1,80	
88	445,50	1,40	
89	374,40	1,60	
90	413,40	1,70	
91	400,40	1,80	
92	418,40	1,60	
93	415,20	1,50	
94	389,40	0,80	
95	432,40	1,60	
96	402,40	1,50	
97	402,40	1,90	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
98	388,40	1,70	
99	404,40	1,50	
100	451,40	1,40	
101	443,50	1,30	
102	429,40	1,30	
103	388,40	1,78	
104	415,40	1,30	
105	429,40	1,30	
106	384,40	1,80	
107	378,30	1,80	
108	404,40	1,80	
109	388,40	2,10	
110	431,50	1,60	
111	418,40	1,60	
112	416,40	1,60	
113	431,50	1,60	
114	399,40	1,60	
115	373,20	1,70	
116	413,40	1,70	
117	473,50	1,40	
118	345,90	2,09	
119	401,40	1,30	
120	389,40	1,40	
121	469,50	1,40	
122	431,50	1,50	
123	372,40	1,70	
124	445,50	1,40	
125	402,40	2,00	
126	402,40	2,00	
127	388,40	1,80	
128	404,40	1,50	
129	473,50	1,30	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
130	403,40	1,30	
131	315,70	1,61	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (s 1r, 2H)
132	302,80	1,62	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H)
133	302,80	1,90	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H)

Comp. n ^o (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
134	395,00	1,67	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 5,30 (s, 2H)
135	302,80	0,37	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)
136	438,10	2,46	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) d 9,25 (2H, m), 8,99 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,20 (1H, s), 7,38 (1H, d), 6,95 (1 H, d), 5,91 (2H, s) ppm.
137	367,20	2,00	500 MHz, MeOD, 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 5,80 (d, 1H)
138	412,00	1,82	
139	444,40	1,80	
140	416,40	1,50	
141	444,50	1,60	
142	432,40	1,70	
143	358,40	1,40	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
144	374,40	1,30	
145	387,50	1,30	
146	415,50	1,30	
147	371,20	1,50	
148	417,50	1,20	
149	415,50	1,30	
150	461,50	1,30	
151	373,40	1,20	
152	441,50	1,40	
153	469,50	1,40	
154	469,50	1,40	
155	403,40	1,40	
156	362,00	1,30	
157	375,40	1,10	
158	389,20	1,40	
159	375,40	1,20	
160	401,50	1,20	
161	412,50	1,10	
162	451,50	1,50	
163	464,20	1,20	
164	441,50	1,20	
165	387,40	1,10	
166	401,50	1,30	
167	444,20	1,60	
168	423,40	1,30	
169	415,50	1,10	
170	390,40	1,50	
171	346,30	1,30	
172	374,40	1,50	
173	417,50	1,40	
174	445,50	1,60	
175	469,50	1,50	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
176	441,50	1,40	
177	469,50	1,40	
178	302,80	1,21	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H)
179	373,00	1,46	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,64 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 1,65 (m, 6H)
180	361,00	1,35	500 MHz, MeOD, 8,12 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,47 (m, 4H), 1,01 (t, 6H)
181	319,30	1,19	DMSO, 500 MHz, 9,61 (s, 1H), 9,052 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 2,93 (s, 3H)
182	347,30	1,37	DMSO, 500 MHz, 9,58 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 1,19 (d, 6H)

Comp. n ^o (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
183	387,40	1,64	DMSO, 500 MHz, 9,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,30 (m, 6H)
184	401,40	176	DMOS, 500 MHz, 9,58 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,18 (m, 3H), 0,96 (q, 2H)
185	361,40	1,50	DMSO, 500 MHz, 9,59 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,81 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,94 (d, 6H)
186			(400 MHz, DMSO-d ₆) 3,81(3H, s), 5,83(2H, s 1r), 7,05(2H, d), 7,21 (1H, m), 7,43(2H, t), 7,71(2H, d), 7,86(2H, d), 8,69(1H, s) e 9,05 (1H, s)
187			(DMSO) 6,05 (2H, m, NH ₂), 7,25 (1H, m, ArH), 7,50 (2H, m, 4 x ArH), 7,90 (4H, m, 4 x ArH), 8,70 (2H, d, ArH x 2), 8,85 (1H, s, ArH), 9,40 (1H, s, ArH)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
188			(DMSO) 2,65 (1H, m), 2,91 (6H, s lr), 2,97 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,80 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,60 (2H, d), 7,87 (1H, t), 7,92 (2H, d), 8,53-8,60 (2H, m), 8,92 (1H, s), 9,32 (1H, s), 9,40 (2H, s lr)
189			(DMSO) 2,69 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,54-3,80 (4H, m), 7,20 (1H, m), 7,48-7,61 (2H, m), 7,80-7,94 (3H, m), 8,45 (2H, s lr), 8,54-8,58 (2H, m), 8,88 (1H, s), 9,28 (1H, s)
190	416,60	3,73	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
191	416,61	3,79	(DMSO) 1,91 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,96 (6H, m), 3,52 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,86 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,39 (2H, s lr), 8,57 (2H, m), 8,91 (1H, s), 9,32 (1H, s), (DMSO) 1,91-2,00 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,95-2,99 (3H, m), 3,49-3,54 (3H, s lr), 3,64-3,74 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,86 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,39 (2H, s lr), 8,57 (2H, m), 8,91 (1H, s), 9,32 (1H, s), ; (DMSO) 1,91 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,96 (6H, m), 3,52 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,86 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,39 (2H, s lr), 8,57 (2H, m), 8,91 (1H, s), 9,32 (1H, s)
192			(DMSO) 1,38 (9H, s), 4,17 (2H, m), 7,08-7,15 (3H, m), 7,34 (2H, d), 7,48 (1H, m), 7,78 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,52-8,58 (2H, m), 8,85 (1H, s), 9,21 (1H, s)
193	316,40	4,42	(DMSO) 7,16 (1H, t), 7,21 (2H, s lr), 7,88 (1H, t), 8,01 (2H, d), 8,10 (2H, d), 8,56-8,60 (2H, m), 8,98 (1H, s), 9,40 (1H, s), 10,09 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
194		4,14	(DMSO) 4,55 (2H, d), 5,27 (1H, t), 7,10-7,18 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,86 (1H, t), 8,54-8,60 (2H, m), 8,89 (1H, s), 9,23 (1H, s)
195	317,44	3,72	(DMSO) 4,09 (2H, m), 7,19 (1H, t), 7,60 (2H, d), 7,88-7,92 (3H, m), 8,28 (2H, s lr), 8,55-8,59 (2H, m), 8,92 (1H, s), 9,32 (1H, s)
196			DMSO 7,15 (1H, t, ArH), 7,20 (2H, s lr, NH ₂), 7,70 (1H, t, ArH), 7,90 (2H, d, ArH x 2), 8,20 (2H, d, ArH x 2), 8,60 (2H, m, ArH x 2), 8,95 ((1H, s, ArH), 9,40 (1H, s, ArH)
197			DMSO 7,15 (1H, t, ArH), 7,70 (1H, t, ArH), 7,90 (2H, d, ArH x 2), 8,20 (1H, d, ArH), 8,35 (1H, s, ArH), 8,60 (2H, m, ArH x 2), 8,95 ((1H, s, ArH), 9,40 (1H, s, ArH)
198	359,80	4,42	(DMSO) 2,9 (2H, t), 3,6 (2H, t), 7,1-7,3 (6H, m), 7,9 (1H,t), 8,5 (2H, m), 8,8 (1H, m), 8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)
199	360,80	380	(DMSO) 4,3 (2H, d), 5,0 (NH ₂), 6,5 (2H, d), 7,1 (2H, d), 7,2 (1H, m), 7,3 (NH ₂), 7,9 (1H, m), 8,5 (2H, m), 8,9 (NH), 9,0 (1H, m), 9,3 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
200	346,70	3,75	(DMSO) 4,6 (2H, m), 7,2 (1H, m), 7,3 (NH2), 7,4 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,9 (1H, m), 8,4-8,7 (4H, m), 8,9 (1H, s), 9,2 (1H, m), 9,3 (NH)
201	452,90	4,65	DMSO) 1,1 (2H, m), 1,4 (9H, m), 1,7 (3H, m), 2,7 (2H, m), 4,0 (2H, m), 7,1 (1H, m), 7,3 (NH2), 7,9 (1H, m), 8,4-8,6 (3H, m), 8,9 (1H, s), 9,3 (1H, s)
202	317,44	3,82	(DMSO) 4,09-4,17 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,58 (1H, t), 7,88 (1H, d), 7,91 (1H, t), 8,02 (1H, s), 8,40 (2H, s lr), 8,58-8,62 (2H, m), 8,92 (1H, s), 9,29 (1H, s),
203	336,44	4,85	(DMSO) 4,84 (2H, s), 7,11-7,17 (3H, m), 7,58 (2H, d), 7,82-7,86 (3H, m), 8,53-8,56 (1H, m), 8,58 (1H, d), 8,89 (1H, s), 9,27 (1H, s)
204	269,70	3,50	(DMSO) 2,8 (3H, d), 7,1 (1H, m), 7,3 (2H, s lr), 7,9 (1H, m), 8,5-8,7 (3H, m), 8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)
205	311,74	4,24	(DMSO) 0,9 (6H, m), 1,9 (1H, m), 3,1 (2H, m), 7,1 (1H, m), 7,2 (NH2), 7,9 (1H, t), 8,5-8,6 (3H, m), 8,9 (1H, s), 9,3 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
206	338,75	3,30	(DMSO) 0,8 (2H, m), 1,6 (1H, m), 2,0 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 7,2 (1H, m), 8,0 (1H, m), 8,4 (1H, m), 8,6 (1H, m), 8,7 (NH ₂), 8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)
207	345,75	4,30	(DMSO) 4,6 (2H, d), 7,2 (1H, m), (7,3, 2H, s), 7,4 (3H, m), 7,9 (1H, m), 8,5 (2H, m), 8,9 (1H, s), 9,2 (1H, m), 9,3 (NH, s)
208	387,54	4,59	(DMSO) 2,40 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,59 (4H, t), 7,09-7,15 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,55 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,22 (1H, s)
209			(DMSO) 7,10 (3H, m, ArH, NH ₂), 7,25 (2H, m, ArH x 2), 7,40 (3H, m, ArH x 3), 7,60 (2H, m, ArH x 2), 7,85 (1H, t, ArH), 8,55 (2H, m, ArH x 2), 8,85 (1H, s, ArH), 9,10 (1H, s, ArH)
210	336,42	4,85	(DMSO) 4,84 (2H, s), 7,12-7,17 (3H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,86 (1H, t), 7,91 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,24 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
211			<p>¹H NMR (DMSO) 2,55 (1H, m), 2,89 (4H, m), 3,02 (6H, s lr), 3,82 (2H, s lr), 3,96 (2H, s), 5,98 (2H, s), 7,14 (1H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,32 (2H, m), 7,98 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,73 (1H, m), 9,01 (1H, m), 9,32 (1H, s)</p> <p>¹H NMR (DMSO) 2,55 (1H, m), 2,89 (4H, m), 3,02 (6H, s lr), 3,82 (2H, s lr), 3,96 (2H, s), 5,98 (2H, s), 7,14 (1H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,32 (2H, m), 7,98 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,73 (1H, m), 9,01 (1H, m), 9,32 (1H, s)</p>
212			<p>DMSO 6,50 (1H, s, ArH), 7,10 (2H, s, NH₂), 7,15 (1H, t, ArH), 7,40 (1H, d, ArH), 7,55 (2H, dd, ArH x 2), 7,85 (1H, t, ArH), 8,00 (1H, s, ArH), 8,50 (1H, m, ArH), 8,60 (1H, d, ArH), 8,90 (1H, s, ArH), 9,15 (1H, s, ArH)</p>
213			<p>(DMSO) 3,00 (2H, s, CH₂), 3,30 (2H, d, CH₂), 6,95 (2H, s, NH₂), 7,10 (1H, t, ArCH), 7,30 (5H, m, ArH x 5), 7,80 (1H, t, ArH), 8,40 (1H, s, ArH), 8,50 (2H, m, ArH x 2), 8,70 (1H, s, ArH)</p>

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
214	345,52	4,30	(DMSO) 2,75 (6H, s), 4,32 (2H, s), 7,18 (1H, t), 7,68 (2H, d), 7,87-7,98 (3H, m), 8,55-8,60 (2H, m), 8,93 (1H, s), 9,34 (1H, s), 10,40 (2H, m)
215	345,52	4,32	(DMSO) 2,75 (6H, d), 4,36 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,61 (1H, t), 7,92-8,00 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,99 (1H, s), 9,38 (1H, s), 10,83 (2H, m)
216			(DMSO) 2,65 (3H, s, CH ₃), 3,85 (3H, s, CH ₃), 7,10 (5H, m, ArH x 3, NH ₂), 7,50 (2H, d, ArH x 2), 7,85 (1H, t, ArH), 8,40 (1H, s, ArH), 8,55 (1H, d, ArH), 8,65 (1H, d, ArH)
217	386,56	2,97	(DMSO) 2,56-2,65 (4H, m), 3,09-3,14 (4H, m), 3,61 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,43 (2H, d), 7,81 (2H, d), 7,85 (1H, t), 8,53-8,61 (3H, m), 8,88 (1H, s), 9,22 (1H, s)
218			(DMSO) 3,85 (3H, s, CH ₃), 7,10 (2H, d, ArH x 2), 7,20 (1H, t, ArH), 7,40 (4H, m, ArH x 2, NH ₂), 7,90 (1H, t, ArH), 8,50 (1H, s, ArH), 8,60 (2H, m, ArH x 2)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
219			1H NMR (DMSO) 3,81 (3H, s), 6,14 (2H, s lr), 7,07 (2H, d), 7,74 (2H, d), 7,96 (2H, d), 8,53 (2H, d), 8,81 (1H, s), 9,14 (1H, s)
220	332,73	3,73	(DMSO) 2,3 (3H, s), 3,9 (3H, s), 7,0 (NH2), 7,1 (2H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 8,3 (1H, s), 8,4 (1H, m), 8,8 (1H, s), 9,2 (1H, s)
221	318,42	3,22	4,60 (2H, s), 7,10-7,16 (3H, m), 7,38 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,68 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,85 (1H, t), 8,53-8,57 (1H, m), 8,59 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,19 (1H, s)
222			(DMSO) 3,30 (4H, s, CH2 x 2), 3,50 (4H, s, CH2 x 2), 7,05 (1H, d, ArH), 7,15 (1H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 7,40 (2H, m, ArH x 2), 7,90 (1H, t, ArH), 8,55 (2H, m, ArH x 2), 8,75 (2H, s, NH2), 8,90 (1H, s, ArH), 9,25 (1H, s, ArH)
223	386,52	3,05	(DMSO) 2,31-2,37 (4H, m), 2,70 (4H, t), 3,50 (2H, s), 7,08-7,13 (3H, m), 7,33 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,68-7,71 (2H, m), 7,83 (1H, t), 8,54-8,60 (2H, m), 8,83 (1H, s), 9,20 (1H, s)

Comp. nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
224	400,54	3,15	(DMSO) 1,68 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,68 (2H, s), 7,10 (3H, m), 7,46 (2H, d), 7,76 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,54 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,20 (1H, s)
225	387,50	3,50	(DMSO) 2,39-2,43 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,59 (4H, t), 7,09-7,16 (3H, m), 7,37 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,68-7,73 (2H, m), 7,85 (1H, t), 8,56-8,60 (2H, m), 8,87 (1H, s), 9,22 (1H, s)
226			(DMSO) 1,3-1,4 (1H, m), 1,9-2,3 (3H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 7,0-7,2 (2,5H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,5-8,6 (2H, m), 8,8-8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)
227			(DMSO) 1,3-1,4 (1H, m), 1,6-2,2 (3H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 7,0-7,2 (2,5H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,5-8,6 (2H, m), 8,8-8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
228			(DMSO) 1,6-1,7 (2H, m), 2,5-2,9 (8H, m), 3,7 (2H, m), 7,0-7,2 (2, 8H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,7 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,5-8,6 (2H, m), 8,8-8,9 (1H, s), 9,2 (1H, s)
229			(DMSO) 1,2-1,3 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,4-2,6 (1H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 7,0-7,2 (3H, m), 7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,5-8,6 (2H, m), 8,8 (1H, m), 9,2 (1H, m)
230			(DMSO) 1,60 (2H, quin), 2,12 (3H, s), 2,27 (2H, s lr), 2,38 (2H, t), 2,50 (3H, m), 3,49 (2H, s), 7,08-7,14 (3H, m), 7,40 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,85 (1H, t), 8,54-8,59 (2H, m), 8,86 (1H, s), 9,20 (1H, s)
231			(DMSO) 1,40-1,48 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,22 (dd), 2,41-2,49 (2H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 3,37-3,43 (2H, m), 3,58 (2H, d), 3,64 (2H, d), 7,09-7,15 (3H, m), 7,42 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,53-8,59 (2H, m), 8,86 (1H, s), 9,21 (1H, s)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
232			(DMSO) 1,74-1,79 (2H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,36-3,40 (2H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 7,09-7,20 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,86 (1H, t), 8,93 (2H, d), 8,53-8,58 (2H, m), 8,89 (1H, s), 9,29 (1H, s)
233			(DMSO) 1,40-1,48 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,22 (dd), 2,41-2,49 (2H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 3,37-3,43 (2H, m), 3,58 (2H, d), 3,64 (2H, d), 7,09-7,15 (3H, m), 7,42 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,84 (1H, t), 8,53-8,59 (2H, m), 8,86 (1H, s), 9,21 (1H, s)
234			(DMSO) 1,48-1,60 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,95-3,09 (1H, m), 3,48-3,59 (2H, m), 7,10-7,18 (3H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,75-7,89 (3H, m), 8,54-8,60 (2H, m), 8,88 (1H, s lr), 9,22 (1H, s lr)
235	331,80	3,23	(DMSO) 7,0 (NH ₂), 7,1 (1H, m), 7,5-7,7 (3H, m), 7,9 (H, m), 8,0 (2H, m), 8,5 (2H, m), 8,7 (1H, s), 9,4 (1H, s), 10,7 (NH)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
236	331,84	2,96	(DMSO) 1,37 (1H, s), 2,29 (3H, s), 3,70 (2H, s), 7,08-7,14 (3H, m), 7,43 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,85 (1H, t), 8,55 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,88 (1H, s), 9,20 (1H, s)
237	294,73	3,22	(DMSO) 1,49 (6H, s), 5,54 (1H, s), 7,12-7,19 (3H, m), 7,85 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,56 (1H, d), 9,01 (1H, s)
238	266,63	2,95	(DMSO) 4,33 (2H, d), 5,43 (1H, t), 7,10-7,20 (3H, m), 7,82 (1H, t), 8,47-8,60 (3H, m), 9,09 (1H, s)
239	286,69	9M	(DMSO) 3,83 (3H, s), 7,08 (2H, d), 7,34 (2H, s lr), 7,80 (2H, d), 9,08 (1H, s), 9,37 (1H, s)
240	256,68	2,54	(DMSO) 3,79 (3H, s), 7,02 (2H, d), 7,64 (2H, d), 8,49 (1H, s), 8,84 (1H, s)
241	381,40	1,59	DMSO, 500 MHz, 9,73 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,101 (s, 1h), 8,82 (d, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,14 (t, 1H)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
242	411,40	1,56	DMSO, 500 MHz, 9,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,84 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,86 (s, 3H)
243	375,40	1,56	DMSO, 500 MHz 9,61 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 0,96 (d, 6H)
244	375,40	1,52	DMSO, 500 MHz, 9,63 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 1,68 (q, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,96 (t, 3H)
245	362,40	1,40	
246	375,40	1,20	
247	463,20	1,30	
248	417,00	1,20	
249	461,50	1,20	
250	412,50	1,30	
251	388,40	1,40	
252	409,40	1,20	
253	444,50	1,60	
254	401,50	1,10	
255	451,50	1,40	
256	441,50	1,20	
257	374,40	1,30	
258	358,40	1,30	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
259	372,20	1,40	
260	430,50	1,40	
261	441,50	1,50	
262	388,40	0,70	
263	423,20	1,30	
264	464,20	1,30	
265	441,50	1,20	
266	417,20	1,30	
267	401,50	1,20	
268	386,20	1,30	
269	415,50	1,30	
270	402,50	1,30	
271	416,50	1,30	
272	364,50	1,30	
273	284,30; 284,40	1,61; 1,53	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8,71 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
274	347,80	2,55	
275	399,70	2,86	
276	310,30; 310,44	1,80	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8,90 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,63 (m, 4H)
277	296,30	1,80	
278	326,30	1,60	
279	318,30	1,90	
280	245,70	2,20	

Comp. nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
281	273,40	2,73	DMSO, 500 MHz, 8,70 (s, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)
282	298,50	1,95	H NMR (500 MHz, CDCl ₃) 9,93 (s 1r, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
283	300,28	1,41	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,15 (s 1r, 1H), 4,29 (s 1r, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
284	339,36	1,19	
285	415,44	1,51	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, H), 8,52 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,91 (m, 2H)
286	401,44	1,48	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, H), 8,52 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,91 (m, 2H)

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
287	314,13	1,52	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,51 (1H), 7,27 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
288	314,40	1,69	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,2,02 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
289	282,30	1,60	
290	296,30	1,70	
291	324,30	2,00	
292	314,30	1,60	
293	300,30	1,40	
294	298,30	1,80	
295	300,30	1,40	
296	312,30	2,00	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8,84 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 2,34 (m, 4H), 1,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,14-1,11 (m, 3H), 0,90 (m, 6H)
297	352,40	2,30	
298	342,30	1,80	
299	310,40	1,73	
300	346,40	2,17	
301	346,40	2,21	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
302	340,30	2,70	
303	372,40	3,30	
304	400,40	3,70	
305	379,40	2,70	
306	326,30	2,20	
307	390,40	3,20	
308	374,30	1,90	
309	353,40	1,90; 1,40	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,93 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,52 (s, 1H)
310	270,10	1,30	
311	323,40	1,12	
312	337,20	1,20	
313	339,40	0,90	
314	337,42	0,90	
315	366,50	1,00	
316	297,30	1,00	
317	339,40	1,30	
318	311,40	1,10	
319	325,40	1,20	
320	353,50	1,30	
321	382,50	1,10	
322	309,20	1,20	
323	351,50	1,40	
324	323,20	1,30	
325	339,40	1,00	

Comp. n° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
326	327,40	1,10	
327	311,40	1,90	
328	355,40	1,20	
329	353,40	1,20	
330	409,50	1,40	
331	380,50	1,10	
332	310,30	1,90	
333	336,40	2,10	
334	416,50	2,20	
335	312,30	1,50	
336	416,50	2,20	
337	311,43	1,48	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H)
338	409,50	1,80	
339	324,30	2,00	
340	340,30	1,60	
341	353,40	1,40	
342	326,30	1,50	
343	407,40	1,68	
344	353,40	1,50	
345	270,30	1,50	
346	339,30	1,30	
347	312,30	1,40	
348	395,10	1,70	
349	296,30	1,70	
350	373,30	1,50	

Comp. nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H-NMR
351	346,20	1,50	
352	429,40	1,90	
353	373,30	1,50	

Exemplo 13: ensaio de inibição de ITK (radiométrico)

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir o Itk, utilizando um ensaio de incorporação de fosfato radioactivo. Os ensaios são efectuados numa mistura de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, 0,01% de BSA e DTT 1 mM. As concentrações finais de substrato são de 15 µM [γ -33P]ATP (400 mCi 33P ATP/ /mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) e péptido 2 µM (proteína SAM68 D332-443). Os ensaios foram efectuados a 25°C na presença de Itk 30 nM. Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de ATP e do composto de teste relevante. Colocou-se 50 µL da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 1,5 µL de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 15 µM com diluições em série 2x) em duplicado (concentração final de DMSO de 1,5%). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 10 minutos a 25°C e deu-se início à reacção por adição de 50 µL de [γ -33P]ATP (concentração final de 15 µM).

Parou-se a reacção decorridos 10 minutos por meio da adição de 50 µL de uma mistura de TCA/ATP (20% de TCA, ATP 0,4 mM). Efectua-se o pré-tratamento de uma placa com 96 cavidades 'Unifilter GF/C' (Perkin Elmer Life Sciences, Cat no. 6005174) com 50 µL de água 'Milli Q' e depois adicionou-se a totalidade da mistura de reacção (150 µL). Lavou-se as placas com 200 µL de água 'Milli Q' e depois com 200 mL de uma mistura de TCA/ATP (5% de TCA, ATP 1 mM).

Repetiu-se este ciclo de lavagem mais 2 vezes. Após a secagem, adicionou-se 30 μ L de uma mistura líquida de cintilação 'Optiphase SuperMix' (Perkin Elmer) a cada cavidade e depois efectua-se a contagem de cintilação (contador de cintilação de líquidos '1450 Microbeta', Wallac).

Calculou-se os valores de CI_{50} por análise de regressão não linear dos dados iniciais utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

Os ensaios foram efectuados numa mistura de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA DTT 1 mM. As concentrações finais de substrato no ensaio foram [γ -33P]ATP 7,5 μ M (400 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) e péptido 3 μ M (proteína SAM68 D332-443). Os ensaios foram efectuados a 25°C na presença de Itk 50 nM. Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de ATP e do composto de teste relevante. Colocou-se 50 μ L da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 2 μ L de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 50 μ M com diluições em série 2x) em duplicado (concentração final de DMSO de 2%). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 10 minutos a 25°C e deu-se início à reacção por adição de 50 μ L de [γ -33P]ATP (concentração final de 7,5 μ M).

Parou-se a reacção decorridos 10 minutos por meio da adição de 100 mL de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20. Efectua-se o pré-tratamento de uma placa com 96 cavidades com um filtro de fosfocelulose de multipesquisa (Millipore, nº cat. MAPHN0B50) com 100 μ L de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20 e depois adicionou-se

170 mL da mistura de ensaio após a interrupção. Lavou-se as placas com 4 x 200 μ L de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20. Após a secagem, adicionou-se 30 μ L de uma mistura líquida de cintilação 'Optiphase SuperMix' (Perkin Elmer) a cada cavidade e depois efectua-se a contagem de cintilação (contador de cintilação de líquidos '1450 Microbeta', Wallac).

Calculou-se os valores de K_i (ap) por análise de regressão não linear dos dados iniciais utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

Exemplo 14: ensaio de inibição de ITK (UV)

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir o Itk, utilizando um ensaio de acoplamento a enzima convencional (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249).

Os ensaios foram efectuados numa mistura de MPOS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA, DTT 1 mM, piruvato de fosfoenol 2,5, NADH 300 μ M NADH, piruvato cinase 30 μ g/mL e lactato desidrogenase 10 μ g/mL. As concentrações finais de substrato no ensaio eram ATP 100 μ M (Sigma Chemicals) e péptido 3 μ M (SAM68 D332-443 biocintilante). Os ensaios foram efectuados a 25°C na presença de Itk 100 nM. Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de ATP e do composto de teste relevante. Colocou-se 60 μ L da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 2 μ L de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 15 μ M). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 10 minutos

a 25°C e deu-se início à reacção por adição de 5 µL de ATP. As taxas iniciais de reacção foram determinadas por um leitor de placas 'Molecular Devices SpectraMax Plus' ao longo de 10 minutos. Os dados de CI_{50} e de K_i foram calculados a partir de análise de regressão não linear, utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

De um modo geral, os compostos da invenção, incluindo os compostos do quadro 1, são eficazes para a inibição de ITK.

Exemplo 15: ensaio de inibição de BTK

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir o Btk, utilizando o ensaio de incorporação de fosfato radioactivo na empresa Vertex Pharmaceuticals. Os ensaios foram efectuados numa mistura de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA e DTT 1 mM. As concentrações finais de substrato no ensaio eram [γ - ^{33}P]ATP 50 µM (200 mCi ^{33}P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK/Sigma Chemicals) e péptido 2 µM (SAM68 D332-443). Os ensaios foram efectuados a 25°C na presença de Btk 25 nM. Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção do péptido e do composto de teste relevante. Colocou-se 75 µL da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 2 µL de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 15 µM) em duplicado (concentração final de DMSO de 2%). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 15 minutos a 25°C e deu-se início à reacção por adição de 25 µL de péptido (concentração final de 2 µM). As contagens do fundo são determinadas por meio da adição de 100 mL de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20, para o controlo das cavidades que continham a

solução de reserva do tampão de ensaio e o DMSO antes do início com o péptido.

Parou-se a reacção decorridos 10 minutos por meio da adição de 100 mL de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20. Efectua-se o pré-tratamento de uma placa com 96 cavidades com um filtro de fosfocelulose de multipesquisa (Millipore, nº cat. MAPHN0B50) com 100 µL de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20 e depois adicionou-se 170 mL da mistura de ensaio após a interrupção. Lavou-se as placas com 4 x 200 µL de ácido fosfórico 0,2 M + 0,01% de TWEEN 20. Após a secagem, adicionou-se 30 µL de uma mistura líquida de cintilação 'Optiphase SuperMix' (Perkin Elmer) a cada cavidade e depois efectua-se a contagem de cintilação (contador de cintilação de líquidos '1450 Microbeta', Wallac).

Após a remoção dos dados médios do fundo para todos os valores, calculou-se o valor de $K_i(ap)$ por análise de regressão não linear, utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir o Btk, utilizando um ensaio de fosfotirosina AlphaScreen™ na empresa Vertex Pharmaceuticals. Os ensaios foram efectuados numa mistura de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA e DTT 1 mM. As concentrações finais de substrato no ensaio eram ATP 50 µM (Sigma Chemicals) e péptido 2 µM (SAM68 D332-443 biocintilante). Os ensaios foram efectuados a 25°C na presença de Btk 25 nM. Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção do péptido e do composto de teste relevante. Colocou-se 37,5 µL da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 1 µL de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início

de 15 μ M) em duplicado (concentração final de DMSO de 2%). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 15 minutos a 25°C e deu-se início à reacção por adição de 12,5 μ L de péptido (concentração final de 2 μ M). As contagens do fundo são determinadas por meio da adição de 5 μ L de EDTA 500 mM para o controlo das cavidades que continham a solução de reserva do tampão de ensaio e o DMSO antes do início com Biotin-SAM68.

Parou-se a reacção decorridos 30 minutos por meio da diluição da mistura de reacção (225 vezes) com tampão MOPS (MOPS 20 mM (pH 7,0), DTT 1 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA) que continha EDTA 50 mM, para se obter uma concentração final em péptido de 9 nM.

Os reagentes para AlphaScreen™ foram preparados de acordo com as instruções do fabricante (estojo de ensaio de fosfotirosina AlphaScreen(TM) (P-yr-100), PerkinElmer, número de catálogo 6760620C). Sob luz fraca, colocou-se 20 μ L dos reagentes de AlphaScreen™ em cada cavidade de uma placa branca com metade da área e com 96 cavidades (Corning Inc. - COSTAR 3693) com 30 μ L das misturas de reacção diluídas de cinases após a interrupção. Manteve-se as placas a incubar na ausência de luz durante 60 minutos e depois efectuou-se a leitura num leitor de placas 'Fusion Alpha' (Perkin Elmer).

Após a remoção dos dados médios do fundo para todos os valores, calculou-se o valor de $K_i(\text{ap})$ por análise de regressão não linear, utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

De um modo geral, os compostos da invenção, incluindo os compostos no quadro 1, são eficazes para a inibição de Btk.

Exemplo 16: ensaio de inibição de RLK

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir o Rlk, utilizando um ensaio de acoplamento de enzima convencional (Fox et al, Protein Sci., (1998) 7, 2249). Os ensaios foram efectuados numa mistura de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA e DTT 1 mM. As concentrações finais de substrato no ensaio eram ATP 100 μ M (Sigma Chemicals) e péptido 10 μ M (Poli Glu:Tyr a 4:1). Os ensaios foram efectuados a 30°C na presença de Rlk 40 nM. As concentrações finais dos componentes do sistema de acoplamento da enzima eram piruvato de fosfoenol 2,5 mM, NADH 300 μ M, piruvato cinase 30 μ g/mL e lactato desidrogenase 10 μ g/mL.

Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de ATP e do composto de teste relevante. Colocou-se 60 μ L da solução de reserva em placas com 96 cavidades e depois adicionou-se 2 μ L de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 7,5 μ M). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 10 minutos a 30°C e deu-se início à reacção por adição de 5 μ L de ATP. As taxas iniciais de reacção foram determinadas por um leitor de placas 'Molecular Devices SpectraMax Plus' ao longo de 10 minutos. Os dados de CI_{50} e de K_i foram calculados a partir de análise de regressão não linear, utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

De um modo geral, os compostos da invenção, incluindo os compostos do quadro 1, são eficazes para a inibição de RLK.

Exemplo 17: ensaios de inibição de JAK3

A inibição de JAK pelo composto é testada de acordo com o método descrito por G. R. Brown, et al, Bioorg. Med.

Chem. Lett. 2000, vol. 10, págs. 575-579, do seguinte modo. As placas Maxisorb, previamente revestidas a 4°C com Poli(Glu, Ala, Tyr) a 6:3:1 e depois lavadas com soluto salino tamponado com fosfato 0,05% e Tween (PBST), adicionou-se ATP 2 μ M ATP, $MgCl_2$ 5 mM e uma solução do composto em DMSO. Deu-se início à reacção com enzima JAK e manteve-se as placas a incubar durante 60 minutos a 30°C. Lavou-se então as placas com PBST, adicionou-se 100 μ L de anticorpo 4G10 conjugado com HRP e manteve-se as placas a incubar durante 90 minutos a 30°C. Lavou-se novamente as placas com PBST, adicionou-se 100 μ L de uma solução de TMB e manteve-se as placas a incubar durante mais 30 minutos a 30°C. Adicionou-se ácido sulfúrico (100 μ L de uma solução 1 M) para parar a reacção e leu-se as placas a 450 nm para se obter as densidades ópticas, para depois se efectuar a análise para a determinação dos valores de K_i .

A inibição de JAK pelo composto também pode ser testada do seguinte modo: efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir JAK3, utilizando o ensaio a seguir apresentado. As reacções são efectuadas num tampão de cinase que contém HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM e 0,01% de BSA. As concentrações de substrato no ensaio eram ATP 5 μ M (200 uCi/ μ mole ATP) e poli(Glu)₄Tyr 1 μ M. As reacções foram efectuadas a 25°C na presença de JAK3 1 nM. Adicionou-se a cada placa de polycarbonato com 96 cavidades 1,5 μ L de um candidato a inibidor de JAK3 em conjunto com 50 μ L do tampão de cinase que continha poli(Glu)₄Tyr 2 μ M e ATP 10 μ M. Misturou-se então tal mistura e adicionou-se 50 μ L de tampão de cinase que continha 2 nM para se dar início à reacção. Decorridos 20 minutos à temperatura ambiente (25°C), parou-se a reacção com 50 μ L de ácido tricloroacético a 20% (TCA) que continha também ATP 0,4. Transferiu-se então a totalidade do conteúdo de cada cavidade para uma placa com 96 cavidades com um filtro de

vidro, utilizando um colector de células 'TomTek'. Após a lavagem, adicionou-se 60 µL de fluido de cintilação e detectou-se a incorporação de ^{33}P num contador 'TopCount' da 'Perkin Elmer'.

De um modo geral, os compostos da invenção, incluindo os compostos do quadro 1, são eficazes para a inibição de JAK (v.g., JAK3).

Exemplo 18: ensaio de inibição de Aurora B (Aurora-1)

Preparou-se uma solução de tampão de ensaio constituída por HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA e 10% de glicerol. Preparou-se uma solução de Aurora-B 22 nM em tampão de ensaio, a qual também continha DTT 1,7 mM e Kemptide 1,5 mM (LRRASLG). A 22 µL da solução de Aurora-B, numa placa com 96 cavidades, adicionou-se 2 µL de uma solução de reserva de um composto em DMSO e deixou-se a mistura atingir o equilíbrio durante 10 minutos a 25°C. Deu-se o início da reacção enzimática por meio da adição de 16 µL de solução de reserva de [γ - ^{33}P]-ATP (~20 nCi/µL), preparada em tampão de ensaio, até uma concentração final de ensaio de 800 µM. Decorridas 3 horas, parou-se a reacção por meio da adição de 16 µL de ácido fosfórico 500 mM e determinou-se os níveis de incorporação de ^{33}P no substrato de péptido pelo seguinte método.

Efectuou-se o pré-tratamento de placas com 96 cavidades de fosfoelulose (Millipore, nº de cat. MAPHNOB50) com 100 µL de uma solução de ácido fosfórico 100 mM e depois adicionou-se a mistura de reacção com a enzima (40 µL). Deixou-se a solução saturar a membrana de fosfoelulose durante 30 minutos e depois lavou-se a placa quatro vezes com 200 µL de ácido fosfórico 100 mM. Adicionou-se a cada cavidade da placa seca 30 µL do líquido de cintilação 'Optiphase SuperMix' (Perkin Elmer) antes de se efectuar a contagem de cintilação (contador de cintilação '1450 Microbeta Liquid', Wallac). Determinou-se

os níveis de radioactividade do fundo não catalisado pela enzima por adição de 16 μL de ácido fosfórico 500 mM às cavidades de controlo, as quais continham todos os componentes de ensaio (os quais provocam a desnaturação da enzima), antes de se adicionar a solução de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$. Calculou-se os níveis de incorporação de ^{33}P catalisada pela enzima por subtracção dos valores médios das contagem do fundo as determinados para cada concentração de inibidor. Para cada determinação de K_i , são obtidos 8 pontos, que compreendem tipicamente o intervalo de concentrações de composto compreendido entre 0 e 10 μM , em duplicado (as soluções de reserva de DMSO foram preparadas a partir de uma solução de reserva do composto inicial 10 mM com as subseqüentes diluições em série de 1:2,5). Calculou-se os valores de K_i a partir dos dados iniciais por análise de regressão não linear utilizando a aplicação informática Prism (Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA).

Exemplo 19: ensaio de inibição de Aurora-A (Aurora-2)

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir Aurora-2, utilizando o ensaio de acoplamento de enzima convencional (Fox *et al.*, Protein Sci., (1998) 7, 2249). Os ensaios foram efectuados numa mistura de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25mM, piruvato de fosfoenol 2,5 mM, NADH 300 μM , piruvato cinase 30 $\mu\text{g/mL}$ e lactato desidrogenase 10 $\mu\text{g/mL}$. As concentrações finais de substrato no ensaio eram ATP 400 μM ATP (Sigma Chemicals) e péptido 570 μM (Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA). Os ensaios foram efectuados a 30°C na presença de Aurora-2 40 nM.

Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de Aurora-2 e do composto de ensaio relevante. Colocou-se 55 μL da solução de reserva em placas com 96

cavidades e depois adicionou-se 2 μL de solução de reserva de DMSO que continha as diluições em série do composto de teste (tipicamente, com uma concentração final no início de 7,5 μM). Manteve-se as placas a pré-incubar durante 10 minutos a 30°C e deu-se início à reacção por adição de 10 μL de Aurora-2. As taxas iniciais de reacção foram determinadas por um leitor de placas 'Molecular Devices SpectraMax Plus' ao longo de 10 minutos. Os dados de CI_{50} e de K_i foram calculados por análise de regressão não linear, utilizando a aplicação informática Prism (GraphPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

Exemplo 20: ensaio de inibição de c-Met

Efectua-se uma pesquisa dos compostos quanto à sua aptidão para inibir a actividade de cinase c-Met, utilizando um sistema de acoplamento de enzima convencional (Fox et al, Protein Sci., 1998, 7, 2249). As reacções foram efectuadas numa solução que continha HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, NADH μM , DTT 1 mM e 1,5% de DMSO. As concentrações finais de substrato no ensaio eram ATP 200 μM (Sigma Chemicals, St Louis, MO) e poliGluTyr 10 μM (Sigma Chemical Company, St. Louis). As reacções foram efectuadas a 30°C na presença de c-Met 80 nM. As concentrações finais dos componentes do sistema de acoplamento de enzima foram: piruvato de fosfoenol 2,5 mM, NADH 300 μM NADH, piruvato cinase 30 $\mu\text{g/mL}$ e lactato desidrogenase 10 $\mu\text{g/mL}$.

Preparou-se uma solução de reserva de tampão de ensaio que continha todos os reagentes supramencionados, com a excepção de ATP e de um composto de ensaio da presente invenção. Manteve-se a incubar a solução de reserva de tampão de ensaio (175 μL) em placas com 96 cavidades com 5 μL do compostos de ensaio da presente invenção com concentrações finais compreendidas entre 0,006 μM e 12,5

μM , a 30°C e durante 10 minutos. Tipicamente, efectua-se uma titulação com 12 pontos, utilizando diluições em série (a partir de soluções de reserva do composto 10 mM) com DMSO dos compostos de ensaio da presente invenção, utilizando placas "filhas". Deu-se o início da reacção por meio da adição de 20 μL de ATP (concentração final 200 μM). As taxas iniciais de reacção foram determinadas por um leitor de placas 'Molecular Devices SpectraMax' (Sunnyvale, CA) ao longo de 10 minutos a 30°C . Os dados de K_i foram calculados a partir dos dados das taxas em função da concentração de inibidor.

O quadro 11 mostra os dados de inibição da enzima (K_i) para determinados compostos exemplificativos. Os números dos compostos no quadro 11 correspondem aos números dos compostos apresentados no quadro 5. No quadro 11, o termo "A" representa um valor de K_i inferior a 0,5 μM , o termo "B" representa um valor de K_i compreendido entre 0,5 μM e 5,0 μM e o termo "C" representa um valor de K_i superior a 5,0 μM para a enzima indicada.

Quadro 11: dados de caracterização biológica para os compostos seleccionados

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
1				C		
2	B		B	C	B	
3			B	C	B	
4			B	C	B	
5			B	C	B	
6			B	B	B	
7			B	C	B	
8			B	C	B	
9			B	C	B	
10			B	C	B	
11			B	C	B	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
12			B	C	B	
13			B	C	B	
14	B		B	C	B	
15			B	C	B	
16			B	C	B	
17			B	C	B	
18	A		A	C	A	
19			B	C	B	
20			B	C	B	
21			B	C	B	
22	B		B	C	A	
23			B	C	B	
24	B		B	C	B	
25			B	C	B	
26			B	C	B	
27			B	C	B	
28			B	C	B	
29			B	C	B	
30			B	C	B	
31			B	C	B	
32			B	C	B	
33	B		B	C	B	
34			B	C	B	
35			B	C	B	
36			B	C	B	
37			B	C	B	
38			B	C	B	
39			B	C	B	
40			B	C	B	
41			B	C	B	
42			B	C	B	
43			B	C	B	

Comp. n° (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
44			B	C	B	
45			B	C	B	
46			B	C	B	
47			B	C	B	
48			B	C	B	
49			B	C	B	
50			B	C	A	
51	B		A	B	A	
52			B	C	B	
53			B	C	A	
54	B		B	C	A	
55	B		B	C	A	
56			B	C	B	
57	B		B	C	A	
58			B	C	A	
59			B	C	B	
60			B	B	A	
61			A	B	A	
62	B		A	B	A	
63	A		A	B	A	
64	A		A	B	A	
65	B		A	B	A	
66			B	B	A	
67	A		B	B	A	
68	A		A	B	A	
69			A	B	A	
70	A		A	B	A	
71	A		A	B	A	
72	A		A	B	A	
73	B		B	C	A	
74	B		A	B	A	
75	A		B	C	A	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
76	A		A	B	A	
77			B	C	B	
78	A		A	B	A	
79	A		A	B	A	
80			A	C	A	
81	A		A	B	A	
82	B		A	C	A	
83	A		A	B	A	
84			A	B	A	
85	B		A	B	A	
86	B		B	C	A	
87	A		A	B	A	
88			A	B	A	
89	A		A	B	A	
90	A		A	B	A	
91			A	A	A	
92	A		A	B	A	
93	A		A	B	A	
94	B		A	C	A	
95			A	B	A	
96	B		B	C	A	
97	A		A	B	A	
98	A		A	B	A	
99			A	B	A	
100			B	C	A	
101	B		B	C	A	
102	B		B	C	A	
103			B	C	A	
104	B		B	C	A	
105			B	C	A	
106	B		B	C	A	
107			B	B	A	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
108			B	C	A	
109			B	C	A	
110			A	B	A	
111			B	C	A	
112	B		B	C	A	
113			A	B	A	
114	B		B	C	A	
115	B		B	C	A	
116	B		B	C	A	
117			B	C	A	
118			B	C	A	
119			B	B	A	
120			A	B	A	
121			B	C	A7	
122			A	B	A	
123			B	C	A	
124	B		B	C	A	
125			B	C	A	
126			B	C	A	
127	B		B	C	A	
128			B	C	A	
129	A		A	B	A	
130	B		A	C	A	
131			B	B	B	
132	B	B	B	C	A	
133	A	B	B	B	A	
134	B	B	B	C	B	
135	B	B	B	C	B	
136			B	C	B	
137			B	C	B	
138			B	C	B	
139	B		B	C	A	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
140			B	C	A	
141			B	C	A	
142			B	B	A	
143			B	C		
144			B	C	A	
145			A	C	A	
146	B		A	C	A	
147			B	C	B	
148			A	B	A	
149			B	B	A	
150			A	C	A	
151	B		A	C	A	
152	B		A	C	A	
153			A	B	A	
154	B		B	C	A	
155	B		A	B	A	
156	B		B	C	A	
157			A	C	A	
158			B	C	A	
159	B		A	B	A	
160	B		B	C	A	
161			B	C	A	
162			B	C	B	
163			B	C	A	
164			A	C	A	
165	A		A	C	A	
166	B		A	C	A	
167			B	C	A	
168			B	C	B	
169			A	C	A	
170			B	C	B	
171			B	C	A	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
172			B	C	B	
173	B		A	B	A	
174			B	C	B	
175	B		B	B	A	
176	B		A	B	A	
177	A		A	B	A	
178	A	B	A	C	B	
179	A	A	A	A	A	
180	A		A	A	A	
181	A		A	A	A	
182	A		A	A	A	
183	A		A	B	A	
184	A		A	B	A	
185	A		A	A	A	
186			A	C	B	
187			B	C	A	
188	A		A	B	A	A
189	B		A	B	A	
190	B		A	B	A	
191	A		A	B	A	A
192	A		A			
193			A			
194	A		A	B	A	
195	A		A	B	A	B
196			A			
197			A	C	A	
198			B	C	B	
199			B	C	B	
200			B	C	B	
201			B	C	B	
202	B		A	C	A	B
203			A			

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
204	B		B	C	B	
205			B	C	B	
206	B		B	C	B	
207			B	C	B	
208	A		A	B	B	
209			A	C	B	
210			A			
211			B	C	B	
212	A		A	C	A	
213			B	C	B	
214	A		A	B	A	B
215	B		A	C	A	B
216	B		B	C	B	
217	A		A	B	A	A
218			B			
219	B		B	C	B	
220			B			
221	B		B	B	A	
222	A		A	B	A	B
223	B		A	B	A	B
224	A		A	N	A	
225	B		B	C	A	
226	B		A	C	A	
227	B		A	C	A	B
228	B		A	C	A	B
229	B		A	C	A	B
230	A		A	B	A	A
231	A		A	B	A	B
232	B		A	C	A	B
233	A		A	B	A	B
234	A		A	B	A	B
235			B	C	B	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
236	A		A	B	A	B
237	B		A	B	A	
238	B		B	B	A	
239			B	C	B	
240			B	C	B	
241	A		A	A	A	
242	A		A	A	A	
243	A		A	A	A	
244	A		A	A	A	
245			B	C	A	
246			B	C	A	
247			B	C	A	
248			B	B	A	
249			B	B	A	
250			A	B	A	
251			B	C	A	
252			B	C	B	
253			B	C	B	
254			B	C	B	
255			B	C	B	
256			B	C	B	
257			B	C	B	
258			B	C	B	
259			B	C	B	
260			B	C	B	
261			B	C	B	
262			B	C	B	
263			B	C	B	
264			B	C	B	
265			B	C	B	
266			B	C	B	
267			B	C	B	

Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
268			B	C	B	
269			B	C	B	
270			B	C	B	
271			B	C	B	
272			B	C	B	
273	B	B	B	B	A	
274	B	B	A	B	A	
275			B	C	B	
276	B		A	B	A	
277	B		B	B	A	
278	B		B	B	A	
279	A		A	A	A	
280	A		B	C	B	
281	B		B	B	A	
282			B	B	A	
283			B	B	B	
284			B	B	A	
285	B		B	B	A	
286	B		B	B	A	
287	B			B	A	
288			A	B	A	
289	B		B	B	A	
290	B		B	B	A	
291	B		B	B	A	
292			B	B	A	
293	B		B	B	A	
294	B		B	B	A	
295	B		B	B	A	
296			A	B	A	
297			B	B	A	
298			A	B	A	
299			A	A	A	

Comp. n° (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
300			B	A	A	
301			B	C	B	
302			A	B	A	
303			B	B	B	
304			B	C	B	
305			B	C	B	
306			B	B	A	
307			B	B	A	
308			A	A	A	
309			B	A	A	
310			B	C	B	
311			B	C	A	
312			B	C	B	
313			B	C	B	
314			B	C	B	
315			B	C	B	
316			B	C	B	
317			B	C	B	
318			B	C	B	
319			B	C	A	
320			B	C	B	
321			B	C	B	
322			B	C	B	
323			B	C	B	
324			B	C	A	
325			B	C	B	
326			B	C	B	
327			B	C	B	
328			B	C	B	
329			B	C	A	
330			B	C	B	
331			B	C	B	

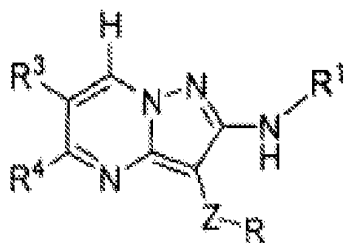
Comp. nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
332			A	B	A	
333			A	B	A	
334			B	B	A	
335			B	B	A	
336			B	B	A	
337			A	A	A	
338			B	B	A	
339			A	A	A	
340			B	B	A	
341			B	B	B	
342			B	B	A	
343			B	B	B	

Embora tenham sido descritas diversas variantes da presente invenção, faz-se observar que os exemplos básicos podem ser alterados para proporcionar outras variantes nas quais sejam utilizados os compostos e os métodos da presente invenção. Assim sendo, faz-se observar que o âmbito da presente invenção deverá ser definido pelas reivindicações anexas e não pelas variantes específicas, as quais foram apresentadas antes a título exemplificativo.

Lisboa, 18/01/2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula estrutural I' :



Fórmula I'

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o símbolo R representa $-(C=Q)R^{2a}$, CN ou Y; em que o símbolo Y representa um anel heterociclilo, arilo ou heteroarilo, monocíclico ou bicíclico, com 5 a 10 membros, em que cada símbolo Y é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^Y ; o símbolo Q representa O, NH, NR' ou S; o símbolo R' representa alquilo(C₁-C₆) facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, grupo alifático(C₁-C₆), NO₂, NH₂, -N(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂; o símbolo R^{2a} representa um grupo alifático(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo com 5 a 10 membros, heterociclilo com 5 a 10 membros, OR⁵ ou N(R⁵)₂; em que cada símbolo R^{2a} é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{2a} ; o símbolo R¹ representa H, -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)O-(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂ ou grupo alifático(C₁-C₆); em que cada símbolo R¹ é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, haloalquilo(C₁-C₆), grupo alifático(C₁-C₆), NO₂, NH₂, -N(alquilo(C₁-C₆)), -

$N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, SH , $-S-(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, OH ou $-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$;

o símbolo Z representa uma ligação ou um grupo alifático(C_1-C_6) em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O , N ou S num arranjo quimicamente estável;

cada um dos símbolos R^3 e R^4 representa independentemente H , halogéneo, alcoxi(C_1-C_6), $N(R^5)_2$, CN , NO_2 ou U_m-V , em que o símbolo m representa 0 ou 1;

o símbolo V representa H , arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C_3-C_{10}), heterociclilo com 5 a 10 membros ou alifático(C_1-C_{12}), em que até duas unidades da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomos seleccionado entre O , N ou S num arranjo quimicamente estável; o símbolo V é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes R^8 ;

o símbolo U representa um cadeia alquilideno(C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia são facultativa e independentemente substituídas por $-NH-$, $-NR^5-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^5-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR^5CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^5C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^5-$, $-NHCO_2-$, $-NR^5SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^5C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)NR^5-$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^5-$, $-NHNH-$, $-NHNH^5-$, $-NR^5NR^5-$, $-NR^5NH-$, $-NHCO_2NH-$, $-NR^5SO_2NH-$, $-NHCO_2NR^5-$, $-NR^5SO_2NR^5-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$ ou $-POR^5-$; o símbolo U é facultativamente substituído com 0 a 6 substituintes J^U ;

o símbolo R^5 representa haloalquilo(C_1-C_4), $-C(O)COR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, alquil(C_0-C_6)-heterociclilo, alquil(C_0-C_6)-heteroarilo, alquil(C_0-C_6)-arilo, alquil(C_0-C_6)-cicloalifático ou alifático(C_1-C_6), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por $-NR''-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR''-$, $-NR''CO-$

, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}''-$, $-\text{NR}''\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{NR}''-$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}''-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''-$, $-\text{NR}''\text{NR}''-$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{NR}''-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{PO}-$, $-\text{PO}_2-$ ou $-\text{POR}''-$ num arranjo quimicamente estável; em que cada símbolo R^5 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R^5} ; ou dois grupos R^5 , considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J' ;

o símbolo R^6 representa H, alcoxi(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_4), alquil(C_0-C_6)-heterociclilo, alquil(C_0-C_6)-heteroarilo, alquil-(C_0-C_6)-arilo, alquil(C_0-C_6)-cicloalifático ou alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S num arranjo quimicamente estável; em que cada um dos símbolos R^6 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R^6} ; ou dois grupos R^6 , considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados, formam facultativamente um anel carbocíclico ou heterocíclico com 5 a 10 membros; em que o referido anel é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J'' ;

o símbolo R^8 representa halogéneo, haloalquilo(C_1-C_4), fenilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SR}^6$, NO_2 , CN , $-\text{COOR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^6\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ou alifático(C_1-C_{12}), em que até três unidades metileno da cadeia alifática podem ser facultativamente interrompidas com $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{NR}^6\text{CO}(\text{R}^6)-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^6-$ ou $-\text{S}-$; em que cada símbolo R^8 é independente e facultativamente substituído com 0 a 5 substituintes J^{R^8} ;

cada um dos símbolos J^Y , J^{2a} , J^U , J^{R5} , J^{R6} , J^{R8} , J' e J'' representa um grupo seleccionado independentemente entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN, NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X-(arilo(C_6-C_{10}))$, heteroarilo com 5 a 10 membros, $-X-(heteroarilo com 5 a 10 membros)$, cicloalifático(C_3-C_{10}), $-X-(cicloalifático(C_3-C_{10}))$, heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X-(heterociclilo com 5 a 10 membros)$ ou X;

o símbolo X representa um grupo alifático(C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por $-NH-$, $-NR''-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR''-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR''CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR''C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR''-$, $-NHSO_2-$, $-NR''SO_2-$, $NHC(O)NH-$, $-NR''C(O)NH-$, $-NHC(O)NR''-$, $-NR''C(O)NR''$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR''-$, $-NHNH-$, $-NHNHNR''-$, $-NR''NR''-$, $-NR''NH-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR''SO_2NH-$, $-NHSO_2NR''-$, $-NR''SO_2NR''-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$ ou $-POR''-$; num arranjo quimicamente estável; em que o símbolo R'' representa H ou um grupo alifático(C_1-C_6);

cada um dos símbolos J^Y , J^{2a} , J^U , J^{R5} , J^{R6} , J' e J'' é facultativa e independentemente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN, NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X-(arilo(C_6-C_{10}))$, heteroarilo com 5 a 10 membros, $-X-(heteroarilo com 5 a 10 membros)$, cicloalifático(C_3-C_{10}), $-X-(cicloalifático(C_3-C_{10}))$, heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X-(heterociclilo com 5 a 10 membros)$ ou X;

o símbolo R^9 representa H, alifático(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_6-C_{10}), $-X-(arilo(C_6-C_{10}))$, heteroarilo com 5 a 10 membros, $-X-(heteroarilo com 5 a 10 membros)$, cicloalifático(C_3-C_{10}), $-X-(cicloalifático(C_3-C_{10}))$, heterociclilo com 5 a 10 membros, $-X-(heterociclilo com 5 a 10 membros)$ ou X; ou então dois símbolos R^9 , considerados em conjunto com o átomo ao qual se encontram ligados,

formam um heterociclilo com 5 a 10 membros, em que o referido heterociclilo é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre halo, CN, NO₂, -COOH, -COO(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)H, SO₂H, SO₂-(alquilo(C₁-C₆)), haloalifático(C₁-C₆), NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, SH, -S(alquilo(C₁-C₆)), OH, -O(alquilo-(C₁-C₆)), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)) ou -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, haloalquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), -X-(arilo(C₆-C₁₀)), heteroarilo com 5 a 10 membros, -X-(heteroarilo com 5 a 10 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), -X-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 10 membros, -X-(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X; em que os compostos seguintes são excluídos: -3-(2-amino-5-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina-3-il)-azo-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridina, -5-fenil-3-fenilazo-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilamina.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo R⁴ representa H e o símbolo R³ representa um grupo diferente de H.

3. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 2, em que o símbolo Z representa uma ligação.

4. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, em que o símbolo R¹ representa H.

5. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 2, em que o símbolo R representa



6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que o símbolo Q representa N ou O.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que o símbolo Q representa N.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que o símbolo Q representa O.

9. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 5 a 8, em que o símbolo R^{2a} representa OR^5 , $N(R^5)_2$ ou um heterociclilo com 5 a 8 membros.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que o heterociclilo com 5 a 8 membros contém entre 1 e 2 átomos de azoto.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que o heterociclilo com 5 a 8 membros é facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes seleccionados entre alifático(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_4), CN, halo, OH, O-(alifático(C_1-C_6)), NH_2 , NH-(alifático(C_1-C_6)), $N(\text{alifático}(C_1-C_6))_2$, benzilo, $-CH_2-$ (piridilo) ou $-CH_2-$ pirrolidinilo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo R^{2a} representa $N(R^5)_2$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que o símbolo R^5 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre heterociclilo com 5 a 8 membros, alquil(C_1-C_6)-(heterociclilo com 5 a 8 membros), heteroarilo com 5 a 6 membros, alquil(C_1-C_6)-(heteroarilo com 5 a 6 membros), fenilo, alquil(C_1-C_6)-(fenilo), cicloalifático(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-(cicloalifático(C_3-

C₁₀)) e alifático(C₁-C₆), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, ou -S- num arranjo quimicamente estável.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que o símbolo R⁵ representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, -CH₂-(heteroarilo com 5 a 6 membros), fenilo, benzilo e alifático(C₁-C₆), em que até uma unidade metileno da cadeia alifática é facultativa e independentemente substituída por -NR"-, -O- ou -S- num arranjo quimicamente estável.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que o símbolo J^{R5} representa halo, CN, haloalquilo(C₁-C₄) ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, benzilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, CH₂-(heteroarilo com 5 a 6 membros), CH₂-(heterociclilo com 5 a 8 membros) e alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- ou -SO₂-, num arranjo quimicamente estável.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que o símbolo J^{R5} representa halo, CN, fenilo, benzilo, CH₂-(piridilo), CH₂-(pirrolidinilo) ou alifático(C₁-C₆), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR"-, -O- ou -S-.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo R representa Y.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que o símbolo Y representa um grupo heteroarilo, facultativamente substituído, com 5 a 10 membros.

19. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que o símbolo Y representa um grupo heteroarilo, facultativamente substituído, com 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclilo, facultativamente substituído, com 5 ou 8 membros.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que o símbolo Y representa um anel piridina facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J^Y .

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que o símbolo Y representa um anel 2-piridina facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes J^Y .

22. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 17 a 21, em que o símbolo J^Y representa halo, CN, NO₂, haloalifático(C₁-C₆), fenilo, benzilo, heteroarilo com 5 a 6 membros, alquil(C₁-C₆)-(heteroarilo com 5 a 6 membros), cicloalifático(C₃-C₁₀), (alquil(C₁-C₆))-(cicloalifático(C₃-C₁₀)), heterociclilo com 5 a 8 membros, alquil(C₁-C₆)-(heterociclilo com 5 a 8 membros) ou alifático(C₁-C₁₂), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- ou -SO₂- num arranjo quimicamente estável.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, em que o símbolo J^Y representa halo, CN, NO₂, CF₃, alifático(C₁-C₆), fenilo, benzilo, -O-benzilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -NR(alquilo(C₁-C₆)), -O(alquilo(C₁-C₆)), -S-(alquilo(C₁-C₆)), OH, SH ou NH₂.

24. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 23, em que cada um dos símbolos R^3 e R^4 representa independentemente um radical U_m-V .

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, em que o símbolo V representa H , arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático(C_3-C_{10}) ou heterociclilo com 5 a 10 membros facultativamente substituído com 0 a 4 substituintes R^8 .

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, em que o símbolo V representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, heteroarilo com 5 a 6 membros ou heterociclilo com 5 a 8 membros.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que o símbolo V representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo.

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, em que o símbolo V representa um grupo fenilo facultativamente substituído.

29. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 23, em que o símbolo R^3 representa U_m-V ; o símbolo m representa 1 e o símbolo U representa um grupo alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por $-C(O)-$, $-C(O)NR^5-$ ou $-C(O)O-$.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, em que o símbolo U representa $-C(O)NR^5-$.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, em que o símbolo V representa um grupo fenilo facultativamente substituído ou piridilo facultativamente substituído.

32. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 28, em que o símbolo m representa zero e o símbolo V representa arilo ou heteroarilo.

33. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 32, em que o símbolo R^8 representa halogéneo, haloalquilo (C_1-C_4), fenilo, heterociclilo com 5 a 8 membros, heteroarilo com 5 a 6 membros, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SR^6$, NO_2 , CN , $-COOR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-NR^6SO_2-R^6$, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$ ou alifático (C_1-C_{12}), em que até três unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente interrompidas com $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$ ou $-S-$.

34. Composto de acordo com a reivindicação 33, em que o símbolo R^8 representa $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$ ou heterociclilo com 5 a 7 membros.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, em que o símbolo R^8 representa $-C(O)N(R^6)_2$ ou $C(O)R^6$.

36. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 35, em que o símbolo R^6 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre heterociclilo com 5 a 8 membros, $-(alquil(C_1-C_6))-(heterociclilo com 5 a 8 membros)$, benzilo, $-(alquil(C_1-C_6))-(heteroarilo com 5 a 8 membros)$ e alifático (C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um

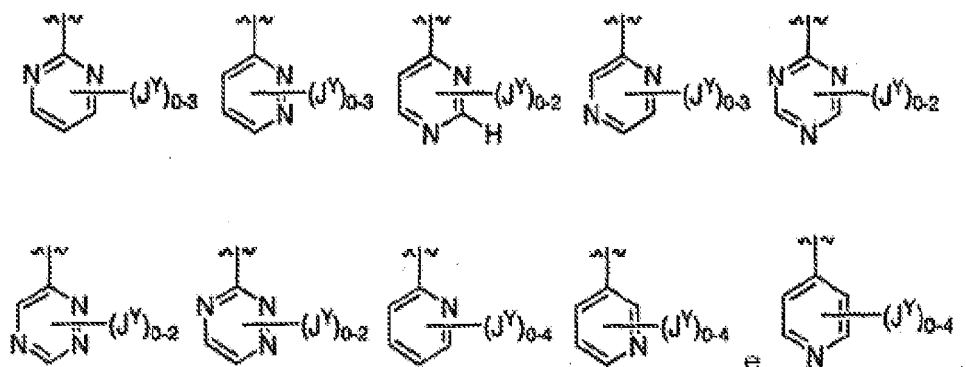
heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, em que o símbolo R^6 representa H ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre um heterociclilo com 5 a 8 membros e um grupo alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável.

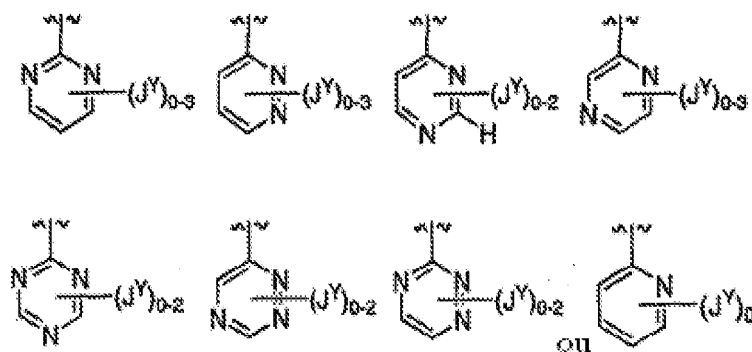
38. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 37, em que o símbolo J^{R6} representa um grupo seleccionado entre alquilo(C_1-C_6), halo, CN, OH, -O(alquilo(C_1-C_6)), NH_2 , -N-(alquilo(C_1-C_6)) e -N(alquilo(C_1-C_6))₂.

39. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 38, em que o símbolo J'' representa um grupo seleccionado entre alifático(C_1-C_6), halo, CN, OH, -O(alquilo(C_1-C_6)), NH_2 , -N(alquilo(C_1-C_6)), -N(alquilo(C_1-C_6))₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo(C_1-C_6)), heteroarilo com 5 a 6 membros, -CH₂-(heteroarilo com 5 a 6 membros), heterociclilo com 5 a 6 membros, -CH₂-(heterociclilo com 5 a 6 membros) e alifático(C_1-C_6), em que até duas unidades metileno da cadeia alifática são facultativa e independentemente substituídas por um heteroátomo seleccionado entre O, N ou S, num arranjo quimicamente estável.

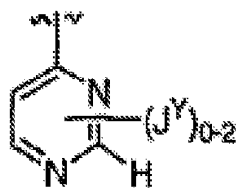
40. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo Z representa uma ligação e o símbolo R representa um grupo seleccionado entre



41. Composto de acordo com a reivindicação 40, em que o símbolo R representa um grupo seleccionado entre



42. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que o símbolo R representa



43. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 40 a 42, em que o símbolo J^Y representa um grupo seleccionado entre $-X-(\text{arilo}(C_6-C_{10}))$, $-X-(\text{heteroarilo com 5 a 10 membros})$, $-X-(\text{cicloalifático}(C_3-C_{10}))$, $-X-(\text{heterociclilo com 5 a 10 membros})$ ou X .

44. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que o símbolo X representa um grupo alifático (C_1-C_{12}), em que até duas unidades metileno da cadeia alquilideno são facultativa e independentemente substituídas por $-NR''$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-SO$ - ou $-SO_2$ -.

45. Composto de acordo com a reivindicação 44, em que o símbolo X representa um grupo alifático (C_1-C_{12}), em que pelo menos uma unidade metileno é facultativa e independentemente substituída por $-NR''$ -.

46. Composto de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que pelo menos um radical $-NR''$ - está ligado directamente ao radical R.

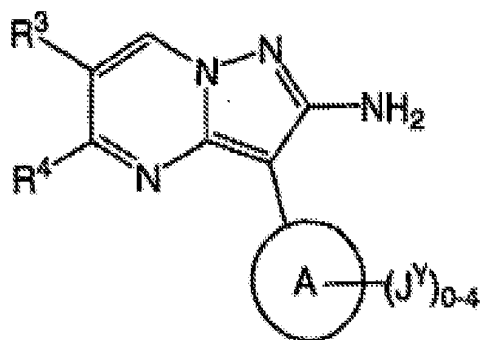
47. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 40 a 46, em que o símbolo J^Y representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático (C_3-C_{10}) e heterociclilo com 5 a 10 membros.

48. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 40 a 46, em que o símbolo J^Y representa halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' ou $N(R'')_2$.

49. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 40 a 46, em que o símbolo R representa um grupo substituído com 2 substituintes J^Y , em que um dos substituintes J^Y é seleccionado entre $-X$ -(arilo (C_6-C_{10})), $-X$ -(heteroarilo com 5 a 10 membros), $-X$ -(cicloalifático (C_3-C_{10})), $-X$ -(heterociclilo com 5 a 10 membros) ou X e o outro substituinte J^Y é seleccionado entre H, halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' , $N(R'')_2$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo com 5 a 10 membros, cicloalifático (C_3-C_{10}) ou heterociclilo com 5 ou 10 membros.

50. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que o símbolo R representa um grupo substituído com 2 substituintes J^Y , em que um dos substituintes J^Y é seleccionado entre X e o outro substituinte J^Y é seleccionado entre H, halo, CN, NO_2 , CF_3 , OR'' , SR'' ou $\text{N(R}'')_2$.

51. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto satisfaz a fórmula estrutural II:

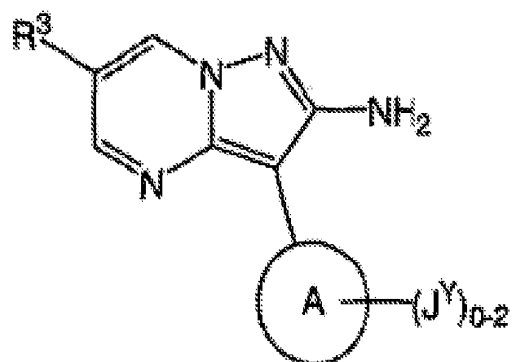


II

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que o anel A é Y.

52. Composto de acordo com a reivindicação 51, em que o símbolo R^4 representa H e o símbolo R^3 representa um grupo diferente de H.

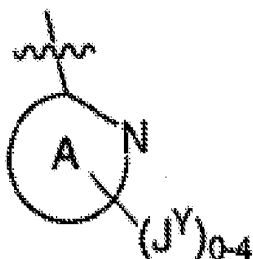
53. Composto de acordo com a reivindicação 52, em que o referido composto satisfaz a fórmula estrutural III:



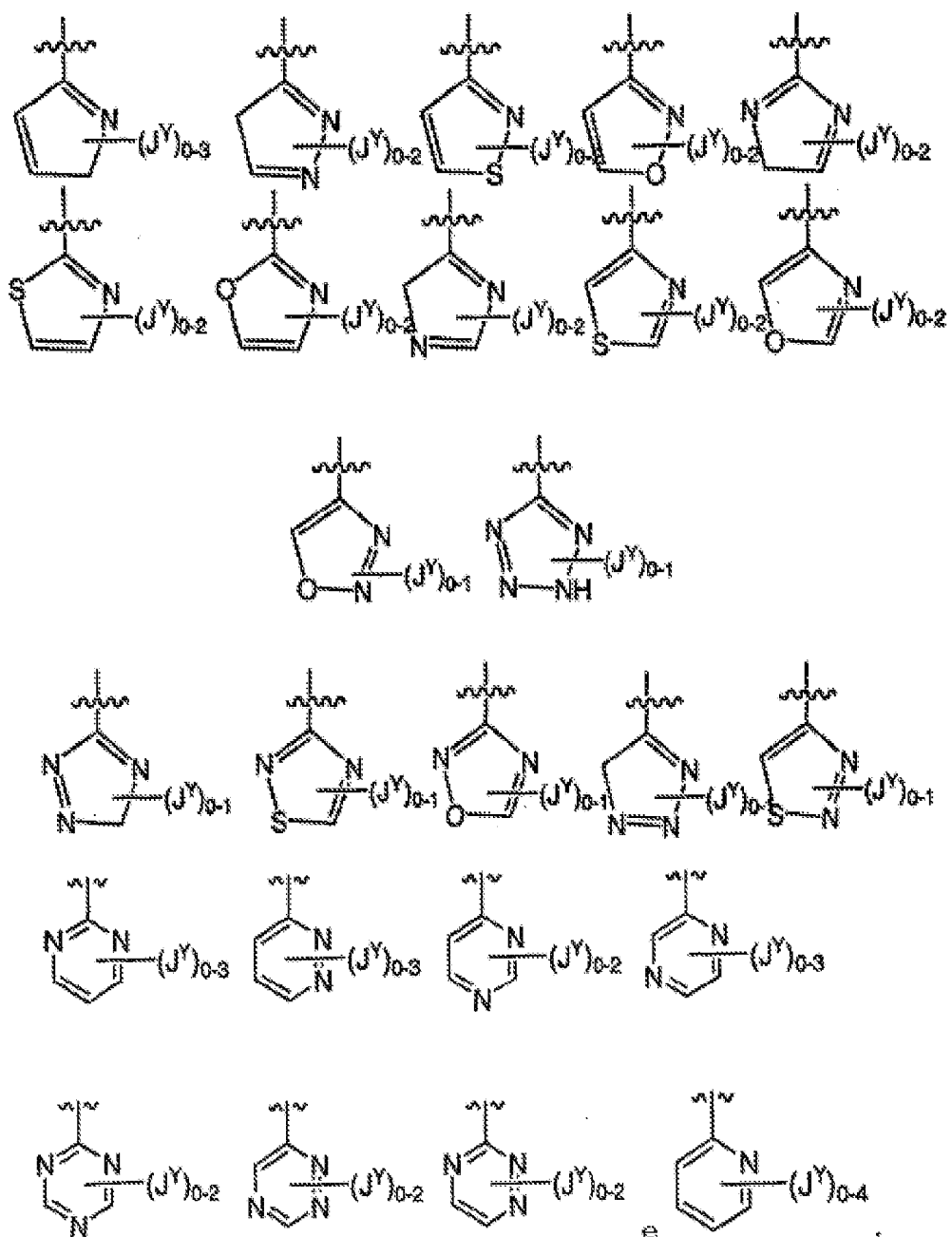
III

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que o símbolo R^3 representa halogéneo, alifático (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), CN, NO_2 ou U_m-V ; o anel A representa um anel heteroarilo monocíclico com 5 a 8 membros.

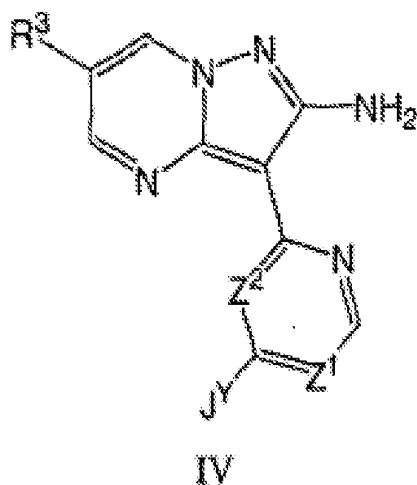
54. Composto de acordo com a reivindicação 53, em que o anel A satisfaz a fórmula estrutural



55. Composto de acordo com a reivindicação 54, em que o anel A satisfaz uma fórmula estrutural seleccionada entre o conjunto constituído por



56. Composto de acordo com a reivindicação 55, em que o referido composto satisfaz a fórmula estrutural IV:



em que cada um dos símbolos Z^1 e Z^2 representa CH ou N.

57. Composto de acordo com a reivindicação 56, em que o símbolo Z^2 representa CH.

58. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que o símbolo Z^1 representa N.

59. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 51 a 58, em que o símbolo R^3 representa um grupo alifático (C_1-C_6).

60. Composto de acordo com a reivindicação 59, em que o símbolo R^3 representa um grupo alquilo (C_1-C_3).

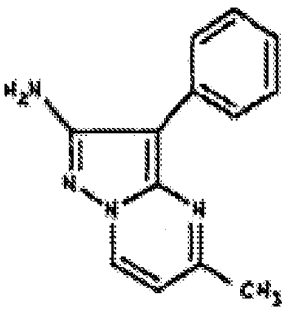
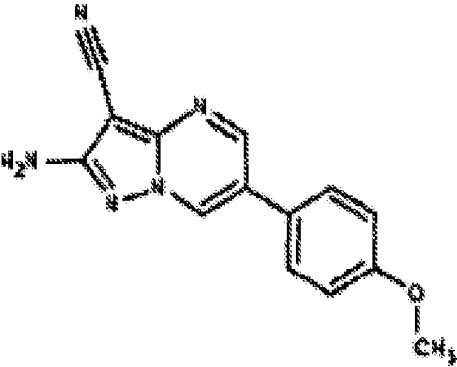
61. Composto de acordo com a reivindicação 56, em que o símbolo J^Y representa um grupo $-N(R^9)_2$ facultativamente substituído.

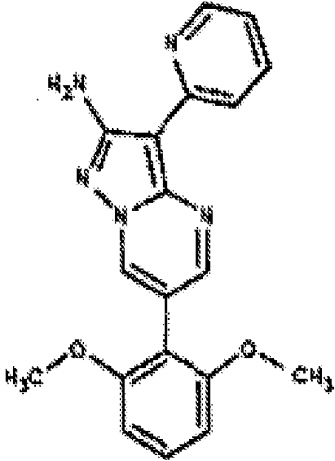
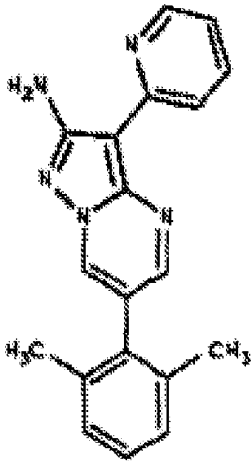
62. Composto de acordo com a reivindicação 61, em que o símbolo J^Y representa um grupo $-NHR^9$ facultativamente substituído.

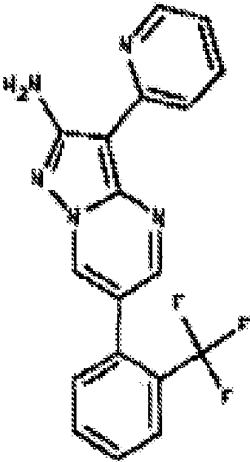
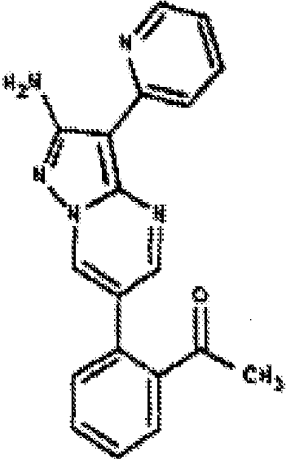
63. Composto de acordo com a reivindicação 60, em que o símbolo J^Y representa um grupo $-N(R^9)_2$ facultativamente substituído, em que os dois substituintes R^9 formam um heterociclilo facultativamente substituído com 5 a 8 membros.

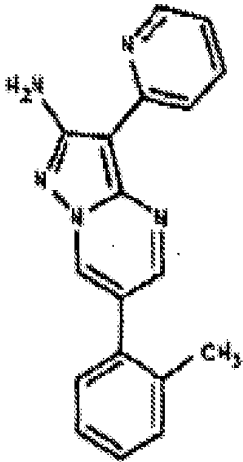
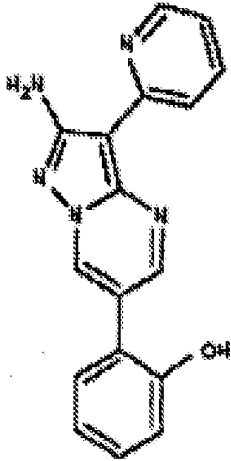
64. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado a partir do quadro 5:

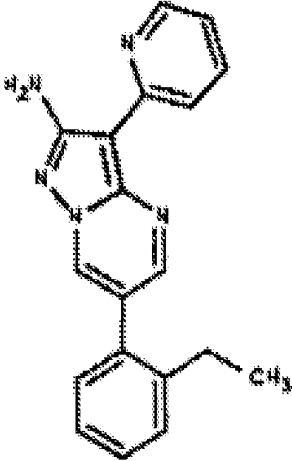
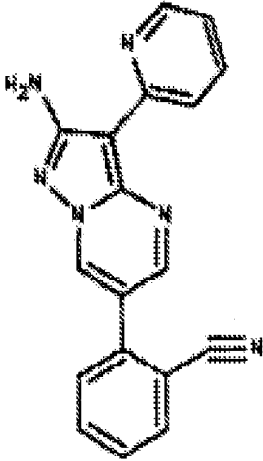
Quadro 5

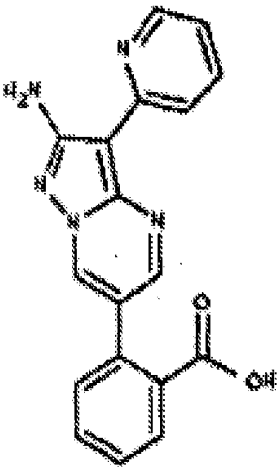
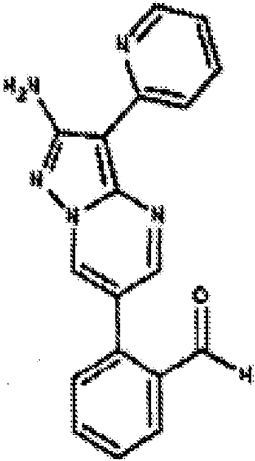
Comp. nº (V-)	Composto
1	
2	

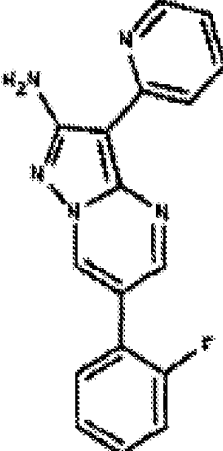
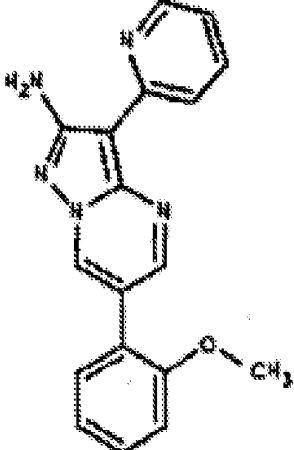
Comp. n° (V-)	Composto
3	 <chem>Nc1cccc(c1)-c2nc3cc(NC(=O)c4cc(OC)cc(OC)c4)ncn32</chem>
4	 <chem>Cc1cc(C)cc(c1)-c2nc3cc(NC(=O)c4cc(N)ccc4)ncn32</chem>

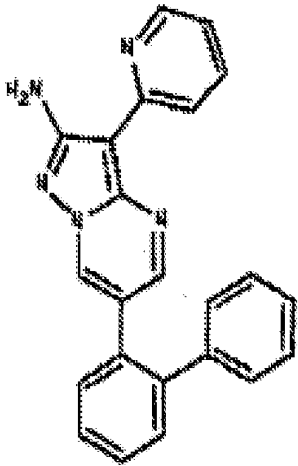
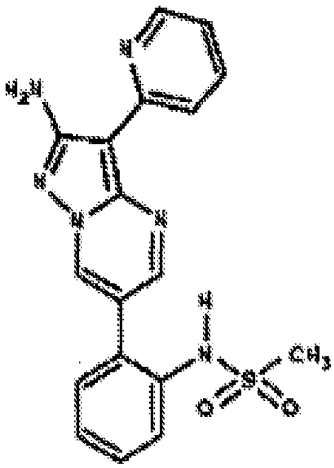
Comp. n° (V-)	Composto
5	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3</chem>
6	 <chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1c2nc3c(ncn3c2-c2cccnc2)N)C=C3</chem>

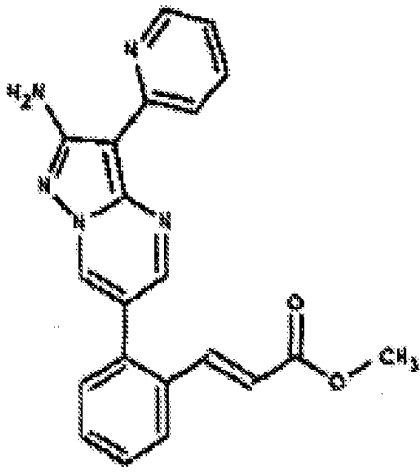
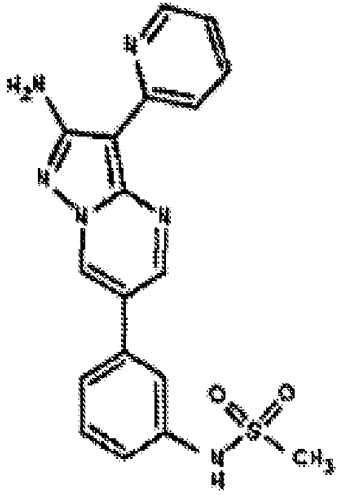
Comp. n° (V-)	Composto
7	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C)C=C3c4ccncc4</chem>
8	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(O)C=C3c4ccncc4</chem>

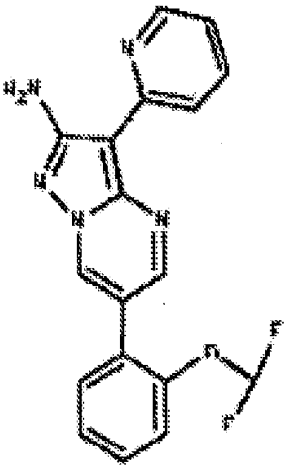
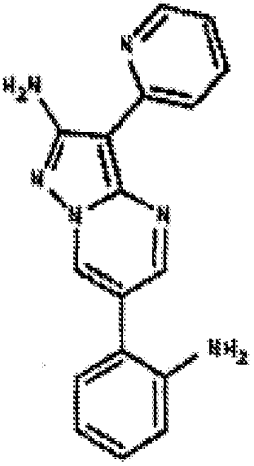
Comp. n° (V-)	Composto
9	 <chem>Nc1nc2nc(cc2n1)-c3ccccc3CC</chem>
10	 <chem>Nc1nc2nc(cc2n1)-c3ccccc3C#N</chem>

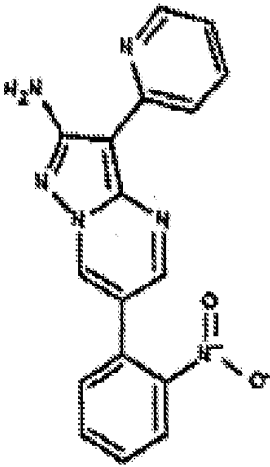
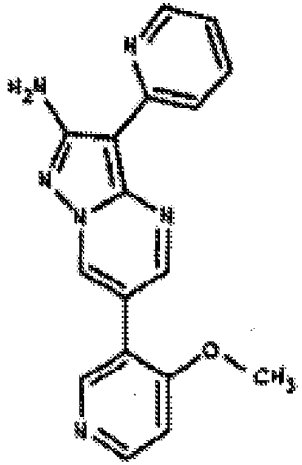
Comp. n° (V-)	Composto
11	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1C(=O)O)c3ccncc3</chem>
12	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1C=O)c3ccncc3</chem>

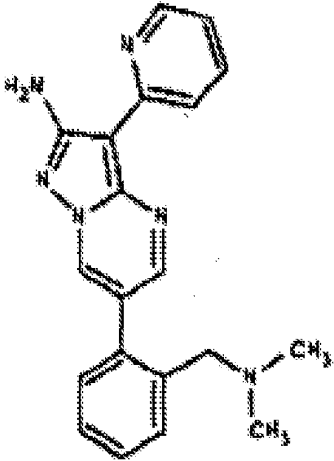
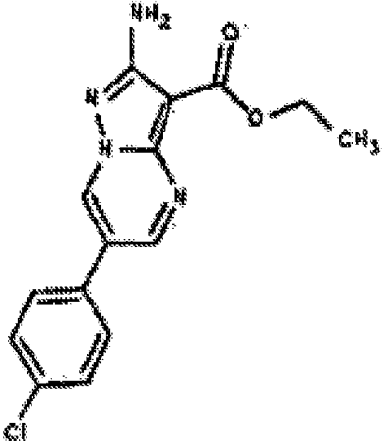
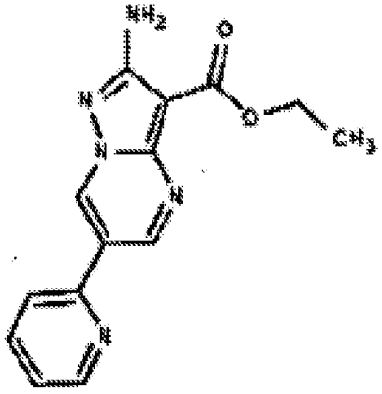
Comp. n° (V-)	Composto
13	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1F)-c1ccccn1</chem>
14	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(OC)cc1)-c1ccccn1</chem>

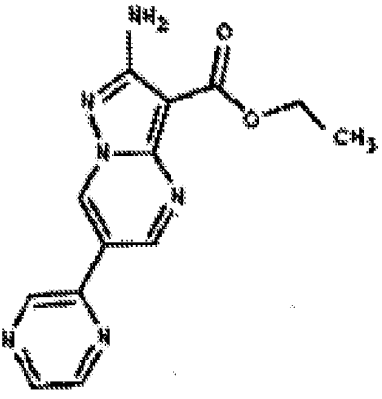
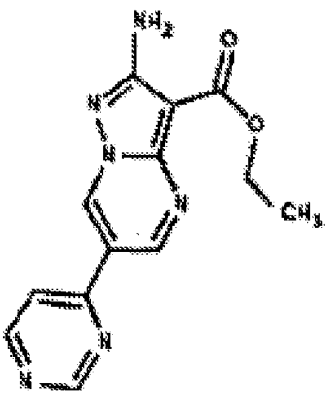
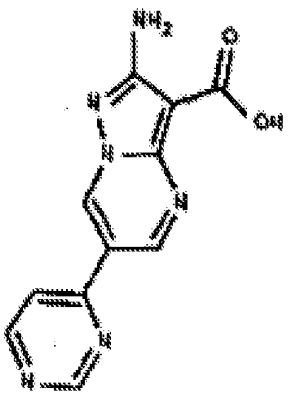
Comp. n ^o (V-)	Composto
15	
16	

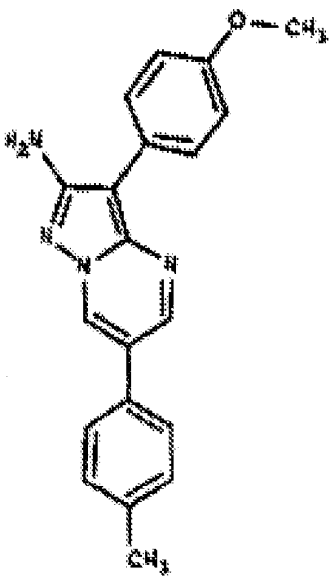
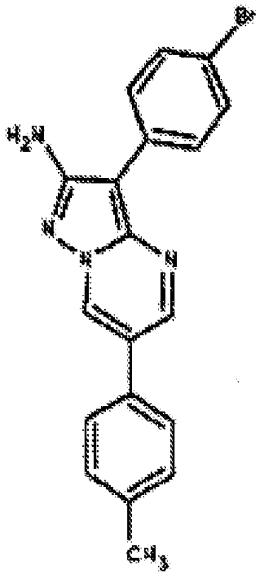
Comp. n° (V-)	Composto
17	 <chem>COC(=O)/C=C/c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3)C(c5ccccc5N)cc2</chem>
18	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3)C(c5ccccc5N)cc2</chem>

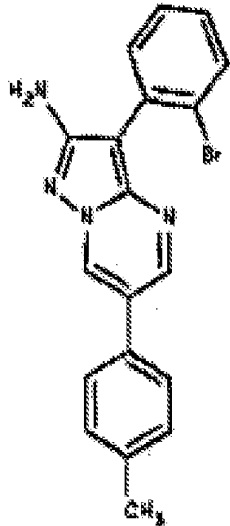
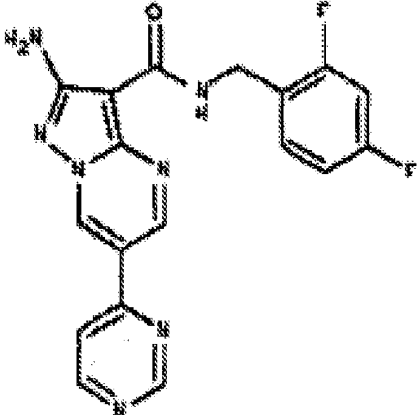
Comp. n° (V-)	Composto
19	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1C(F)(F)F)c3ccccc3</chem>
20	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cc(N)cc1)c3ccccc3N</chem>

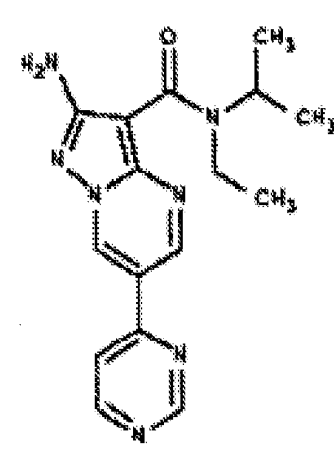
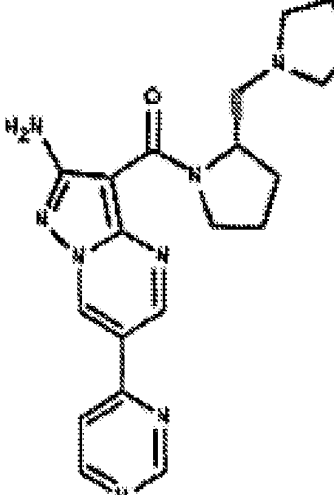
Comp. n ^o (V-)	Composto
21	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3cc2C(=O)[O-])c4ccccc4</chem>
22	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3cc2COc4ccncc4)</chem>

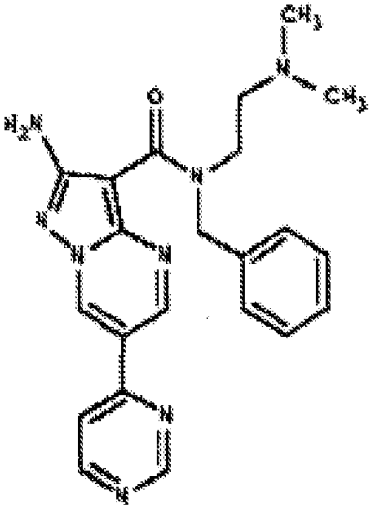
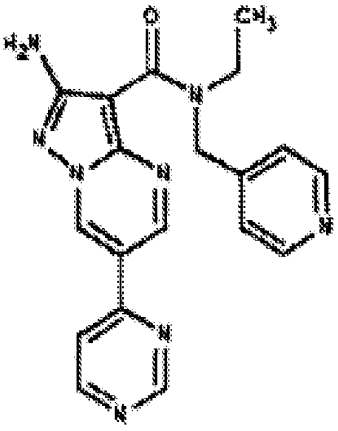
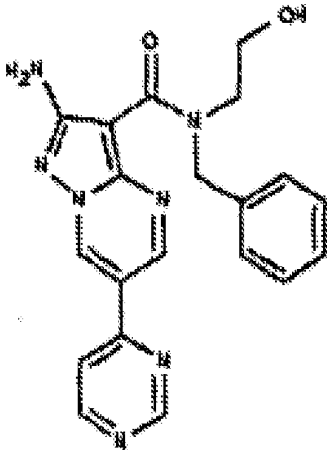
Comp. n° (V-)	Composto
23	 <chem>Nc1nc2nc3ccccc3nc2n1C4=CC=C(CCN(C)C)C4c5ccncc5</chem>
24	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2nc3ccc(cc3nc12)C4=CC=C(Cl)C4</chem>
25	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2nc3ccncc3nc12c4ccncc4</chem>

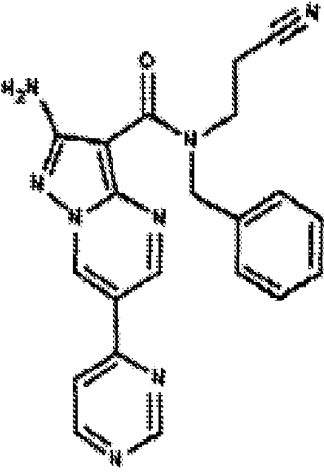
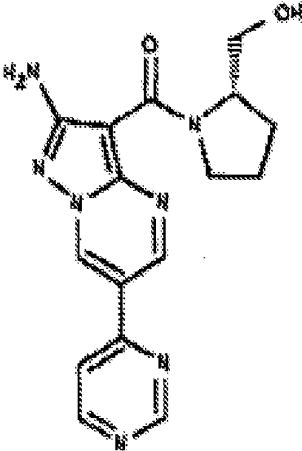
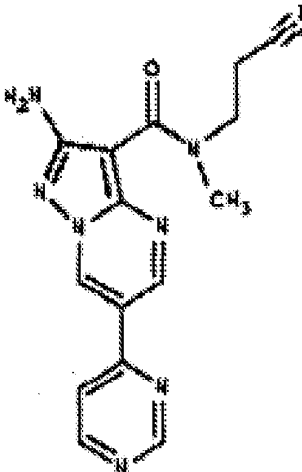
Comp. n° (V-)	Composto
26	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2c1nc(C3=CC=CC=N3)c2</chem>
27	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2c1nc(C3=CC=CC=N3)c2</chem>
28	 <chem>OC(=O)c1c(N)nc2c1nc(C3=CC=CC=N3)c2</chem>

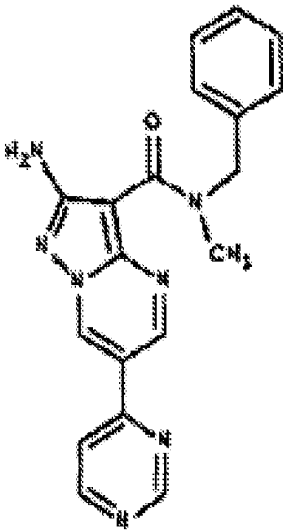
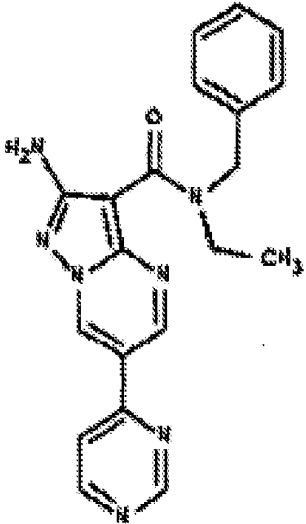
Comp. n° (V-)	Composto
29	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3C=C2c4ccc(C)cc4)N</chem>
30	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)-c2nc3c(ncn3C=C2c4ccc(C)cc4)N</chem>

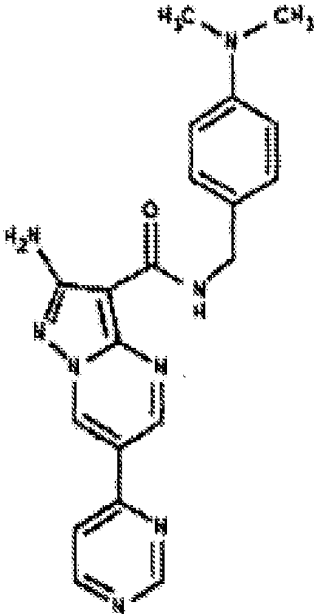
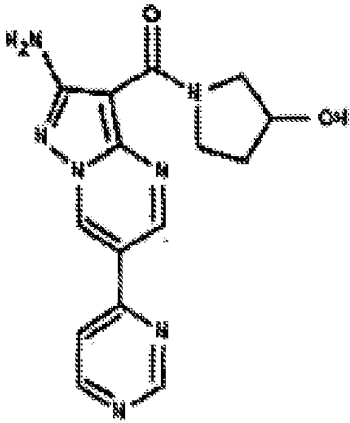
Comp. n° (V-)	Composto
31	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)BrC4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C</chem>
32	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)N4C=CC=CC=C4NC(=O)NCC5=CC=C(C=C5)F</chem>

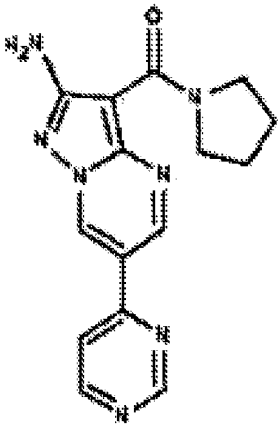
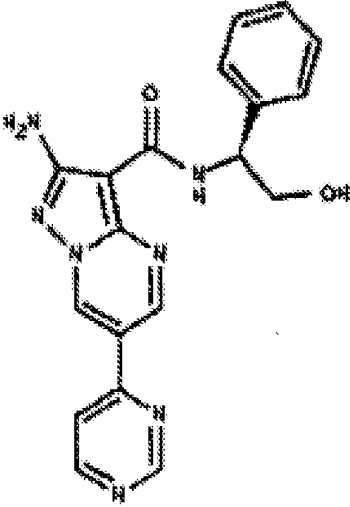
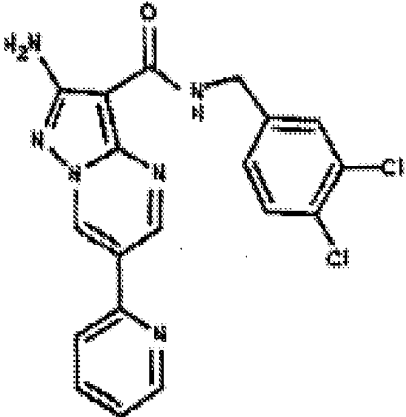
Comp. n° (V-)	Composto
33	
34	

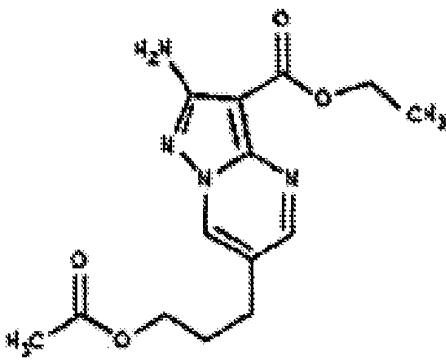
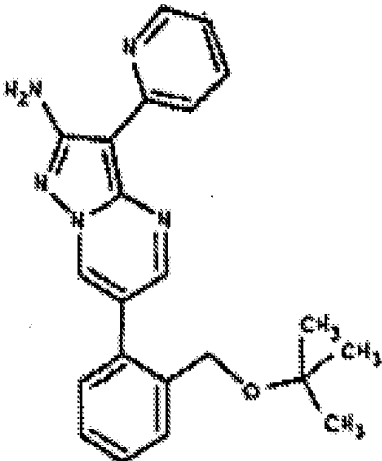
Comp. n° (V-)	Composto
35	
36	
37	

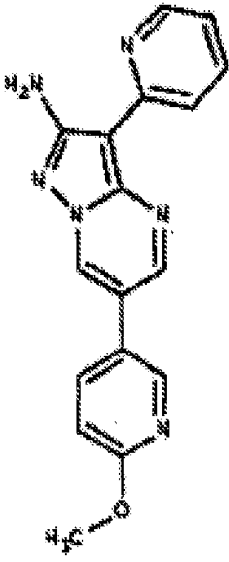
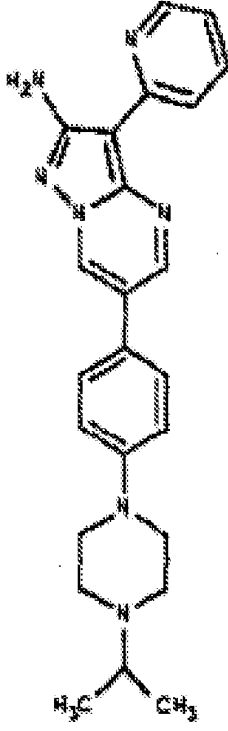
Comp. n° (V-)	Composto
38	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C(=O)N(Cc1ccccc1)CC#N</chem>
39	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C(=O)N[C@H]1CCCC1O</chem>
40	 <chem>CN(C(=O)c1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CC#N)C</chem>

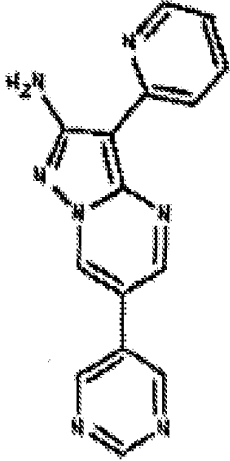
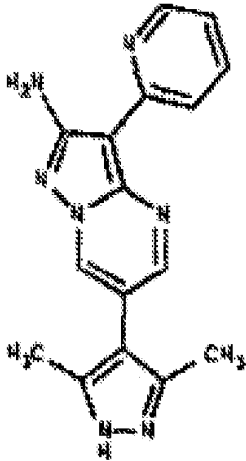
Comp. n° (V-)	Composto
41	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=N3)C(=O)N(COC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
42	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=N3)C(=O)N(Cc4ccccc4)C5=CC=CC=C5</chem>

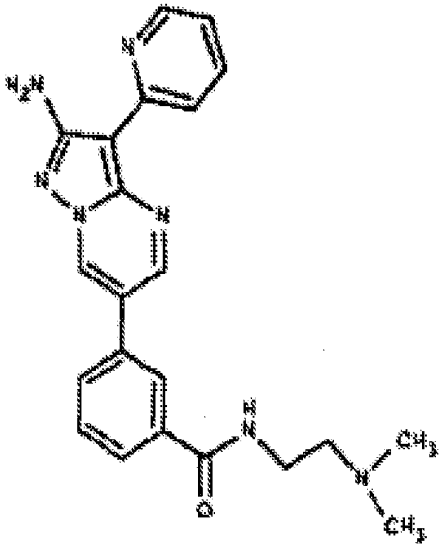
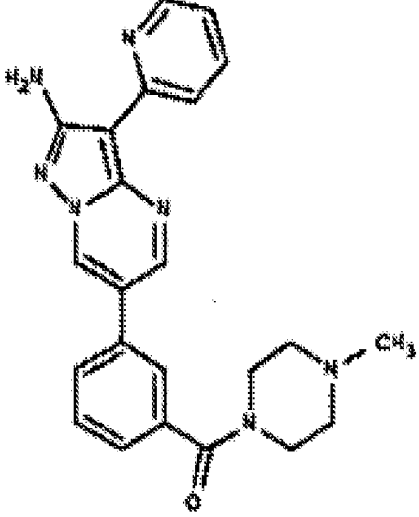
Comp. n ^o (V-)	Composto
43	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)NC(=O)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)C5=CC=CC=N5</chem>
44	 <chem>OC[C@H](C)Nc1c2c(ncn1c2C3=CC=CC=N3)C4=CC=CC=N4</chem>

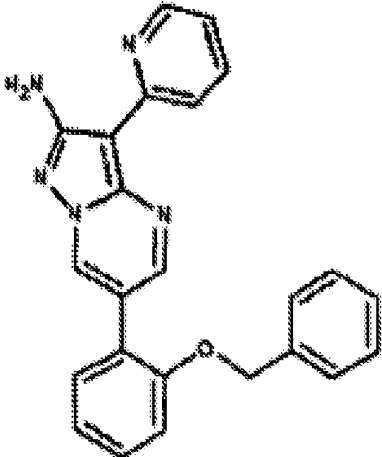
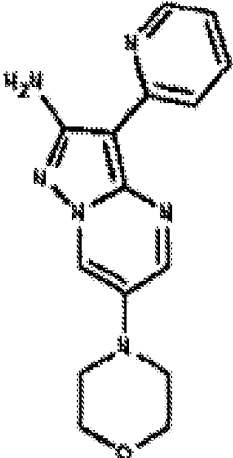
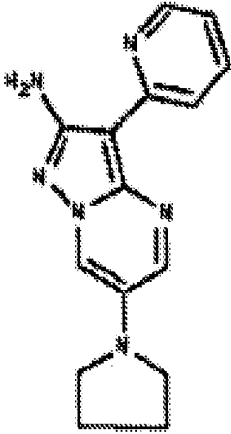
Comp. nº (V-)	Composto
45	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccn3c2n1)C(=O)N4CCCC4c5cccnc5</chem>
46	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccn3c2n1)C(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)COc5cccnc5</chem>
47	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccn3c2n1)C(=O)NCC1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1c4cccnc4</chem>

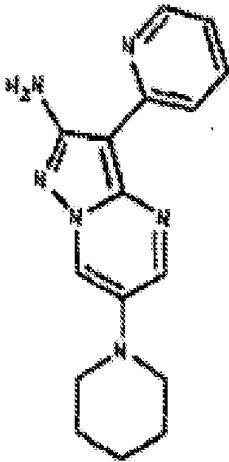
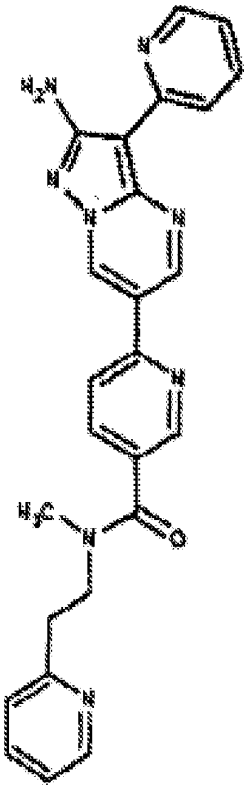
Comp. n° (V-)	Composto
48	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2C3=CC=C(C=C3)COC(=O)C)nc4c1n[nH]4</chem>
49	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccccc1C2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(N)N=CN=C4C23c5ccncc5</chem>

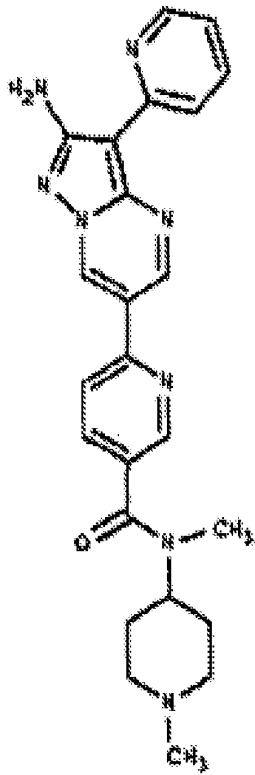
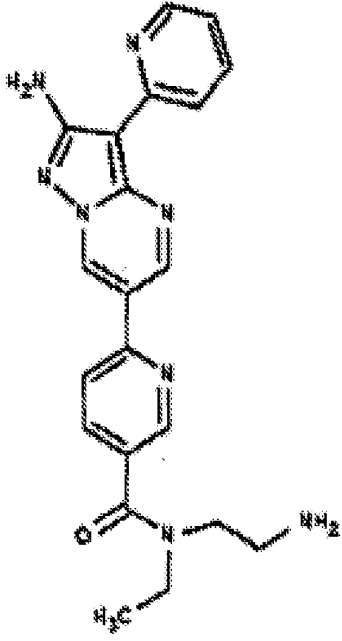
Comp. n° (V-)	Composto
50	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(OC)cc3</chem>
51	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)-c3ccc(cc3N4CCCCC4C(C)C)</chem>

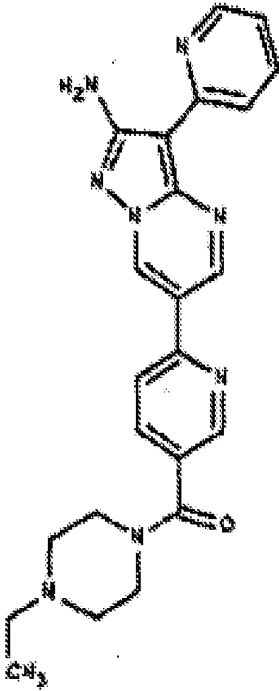
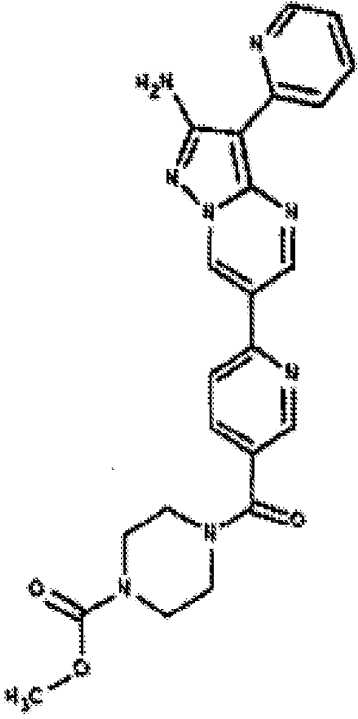
Comp. n ^o (V-)	Composto
52	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3)cn2C4=CC=CC=N4</chem>
53	 <chem>Cc1nc(C)c2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3)cn2C4=CC=CC=N4</chem>

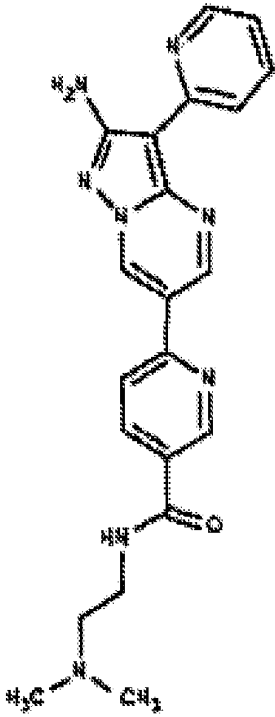
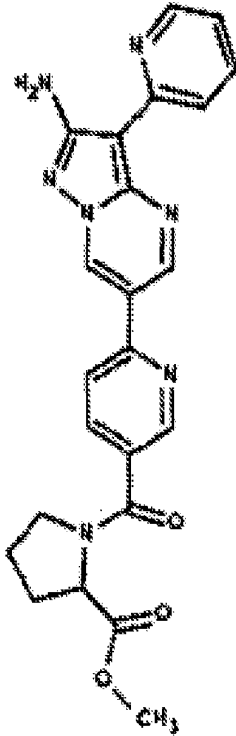
Comp. n° (V-)	Composto
54	 <p>Chemical structure of compound 54: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring is further connected at its 2-position to a phenyl ring. The phenyl ring is substituted at the para position with a carbonyl group, which is linked to a 3-(dimethylamino)propyl chain. The structure is shown in a vertical orientation.</p>
55	 <p>Chemical structure of compound 55: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring is further connected at its 2-position to a phenyl ring. The phenyl ring is substituted at the para position with a carbonyl group, which is linked to a 4-methylpiperidine ring. The structure is shown in a vertical orientation.</p>

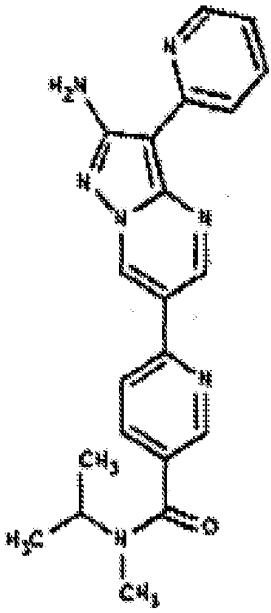
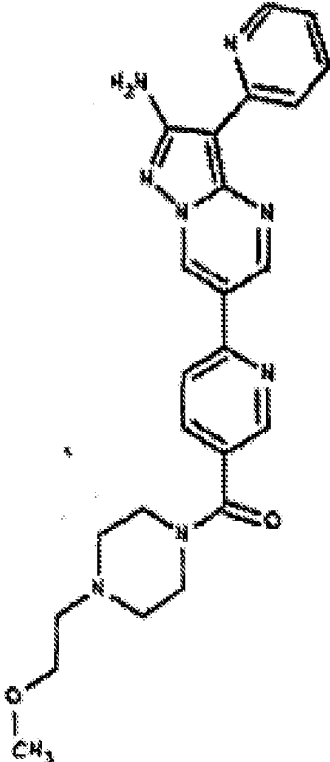
Comp. n° (V-)	Composto
56	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccccc3OCc4ccccc4)c5ccncc5</chem>
57	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccccc3N4CCOCC4)c5ccncc5</chem>
58	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccccc3N4CCCC4)c5ccncc5</chem>

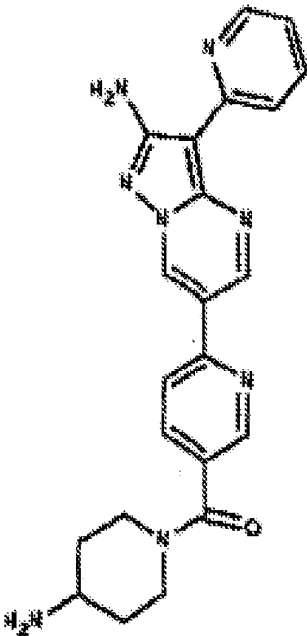
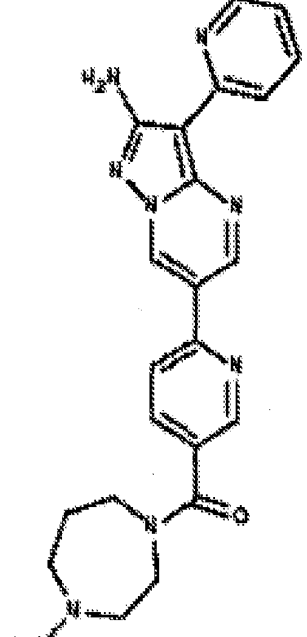
Comp. n° (V-)	Composto
59	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2N4CCCCC4c5ccccc5</chem>
60	 <chem>CN(C(=O)c1ccc2c(c1)ccn2c3c(c1)c4ccn(c4)cc3c5ccccc5)CCc6ccncc6</chem>

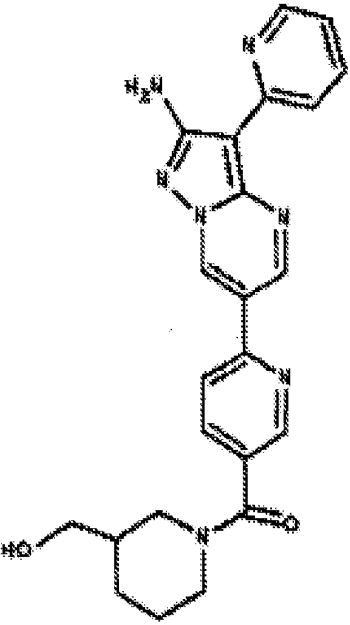
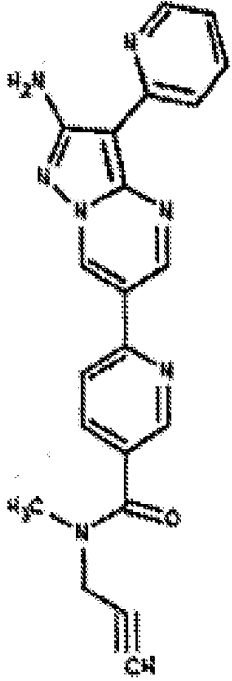
Comp. n° (V-)	Composto
61	 <p>Chemical structure of compound 61: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)-c5ccncc5C(=O)N(C)C6CCN(C)CC6</chem>
62	 <p>Chemical structure of compound 62: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3 and a 4-(2-aminoethyl)-1H-pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)-c5ccncc5C(=O)NCCN</chem>

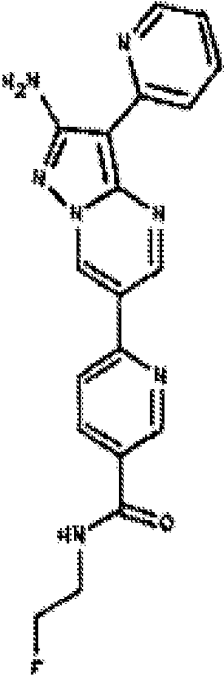
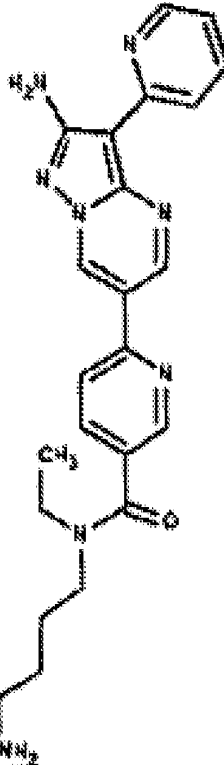
Comp. n° (V-)	Composto
63	 <p>Chemical structure of compound 63: A 2-aminophenyl group is attached to the 4-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 6-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to the 4-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to the 1-position of a piperidine ring via a carbonyl group (C=O). The piperidine ring has a methyl group (CH₃) attached to its nitrogen atom.</p>
64	 <p>Chemical structure of compound 64: A 2-aminophenyl group is attached to the 4-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 6-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to the 4-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to the 1-position of a piperidine ring via a carbonyl group (C=O). The piperidine ring is connected to a methyl ester group (CH₃-O-C=O) via its nitrogen atom.</p>

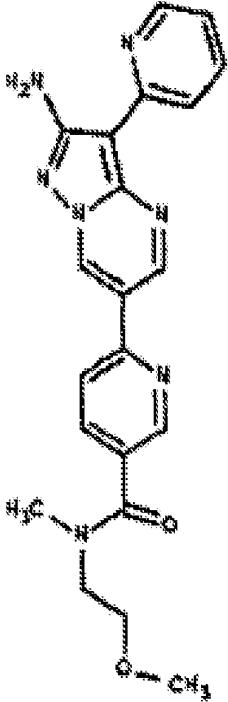
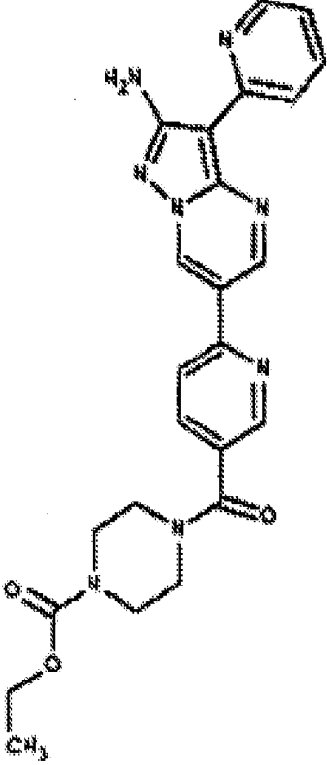
Comp. n° (V-)	Composto
65	 <p>Chemical structure of compound 65: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at the 4-position to a carbonyl group, which is part of a 2-(dimethylamino)ethyl amide chain.</p> <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1cccnc1-c2cccnc2-c3c[nH]c4ccccc34</chem>
66	 <p>Chemical structure of compound 66: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at the 4-position to a carbonyl group, which is part of a 1-methoxycarbonyl-2-pyrrolidinecarboxamide chain.</p> <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2cccnc2-c3cccnc3-c4c[nH]c5ccccc45</chem>

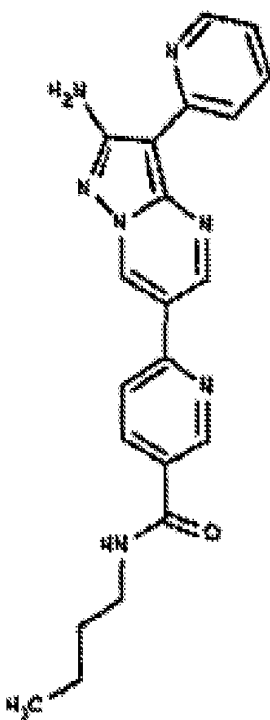
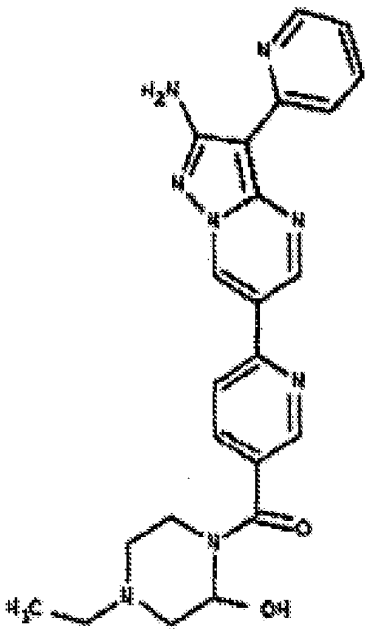
Comp. n° (V-)	Composto
67	 <p>Chemical structure of compound 67: A quinazoline ring system substituted with a phenyl group at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(2-(dimethylamino)acetyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4C(=N)c5ccccc5)ccc3cc2</chem>
68	 <p>Chemical structure of compound 68: A quinazoline ring system substituted with a phenyl group at position 2, an amino group at position 4, and a 4-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>COCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5C(=N)c6ccccc6)ccc4cc3</chem>

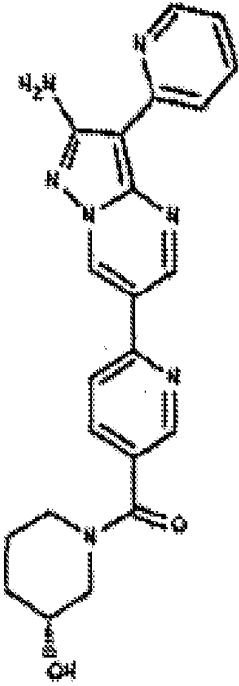
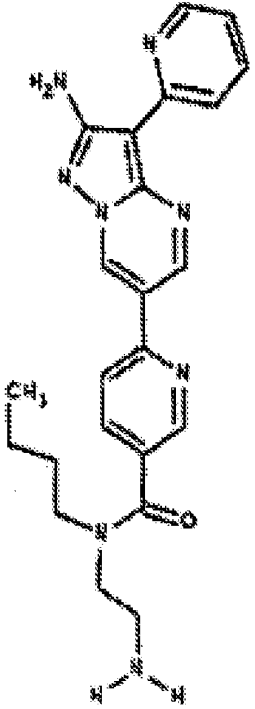
Comp. n° (V-)	Composto
69	 <p>Chemical structure of compound 69: A 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group is connected at the 2-position to a 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group, which is further connected at the 2-position to a 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group. The structure is a linear chain of three identical units.</p>
70	 <p>Chemical structure of compound 70: A 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group is connected at the 2-position to a 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group, which is further connected at the 2-position to a 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)pyridine-2-yl group. The structure is a linear chain of three identical units.</p>

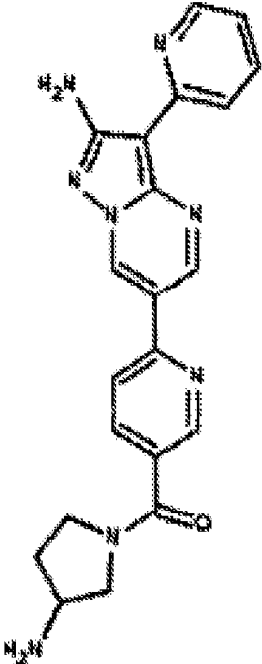
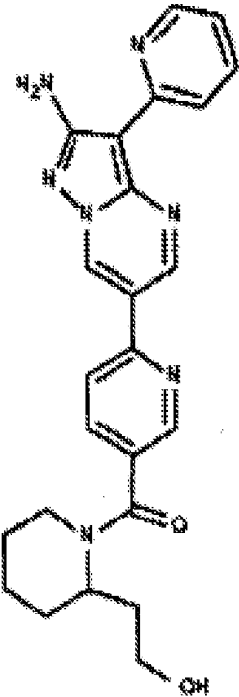
Comp. n° (V-)	Composto
71	 <p>Chemical structure of compound 71: A molecule featuring a 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine core. This core is linked at the 6-position to a 4-pyridyl group, which is further connected at its 2-position to a carbonyl group. The carbonyl is part of a piperidine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH).</p>
72	 <p>Chemical structure of compound 72: A molecule featuring a 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine core. This core is linked at the 6-position to a 4-pyridyl group, which is further connected at its 2-position to a carbonyl group. The carbonyl is part of a piperidine ring substituted with a 2-propynyl group (-CH₂CH₂C≡CH).</p>

Comp. n° (V-)	Composto
73	 <p>Chemical structure of compound 73: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 5-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring has a carboxamide group (-CONHCH₂CH₂NH₂) attached at the 3-position.</p>
74	 <p>Chemical structure of compound 74: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 5-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring has a carboxamide group (-CONHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂) attached at the 3-position.</p>

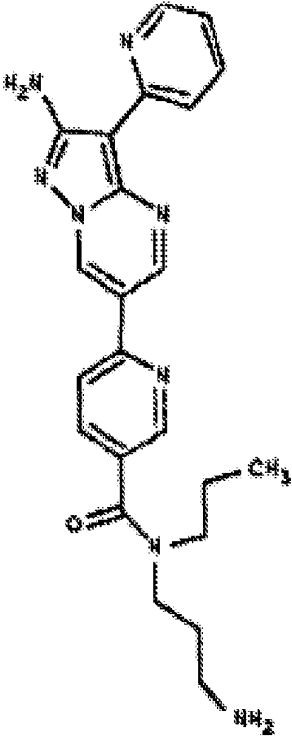
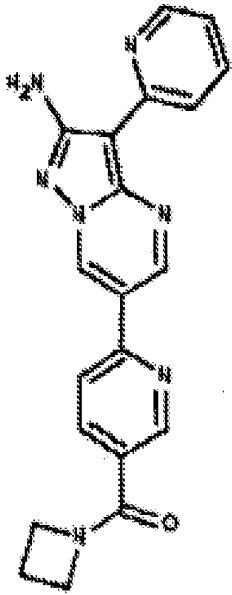
Comp. n° (V-)	Composto
75	 <p>Chemical structure of compound 75: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 2-(2-methoxyethyl)acetamido group at position 4.</p> <chem>COCCNC(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3nc4c(ncn34)Nc5ccccc5)C(=O)NCCOC</chem>
76	 <p>Chemical structure of compound 76: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 2-(2-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)acetamido group at position 4.</p> <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2-c3ccncc3-c4nc5c(ncn45)Nc6ccccc6)C(=O)NCCOC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c7ccc(cc7-c8ccncc8-c9nc1c(ncn91)Nc10ccccc10)</chem>

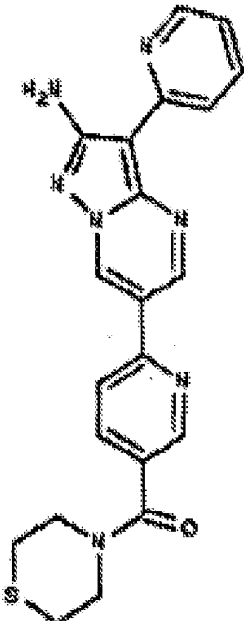
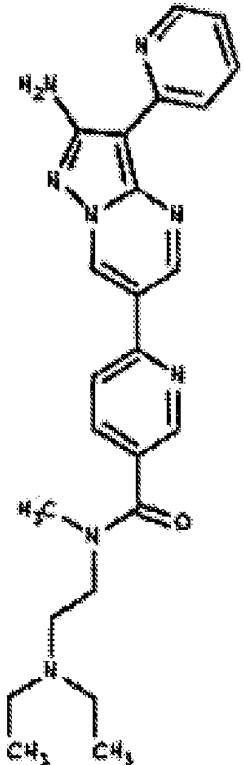
Comp. n° (V-)	Composto
77	 <p>Chemical structure of compound 77: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. The 4-pyridyl group is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. The 4-pyridyl group is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group.</p>
78	 <p>Chemical structure of compound 78: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. The 4-pyridyl group is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group. The 4-pyridyl group is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 4-pyridyl group.</p>

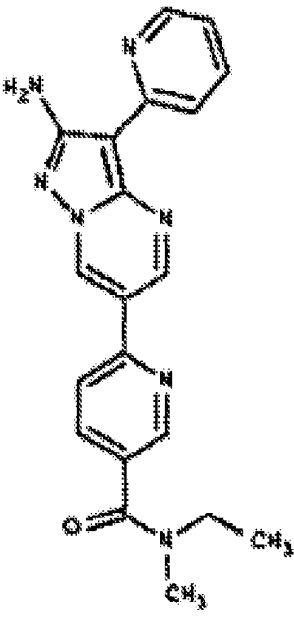
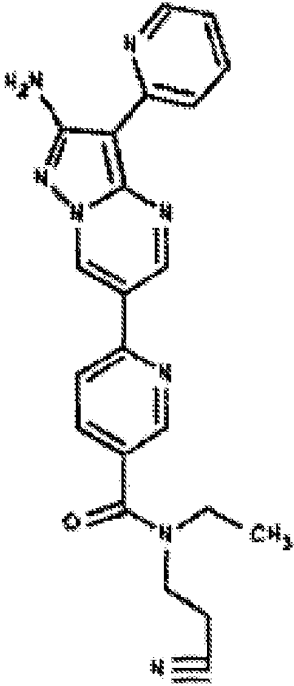
Comp. n ^o (V-)	Composto
79	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3)cc4cc(ccc4C(=O)N5CCCCC5O)nc6ccccc6</chem>
80	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3)cc4cc(ccc4C(=O)NCCNCCN)nc5ccccc5</chem>

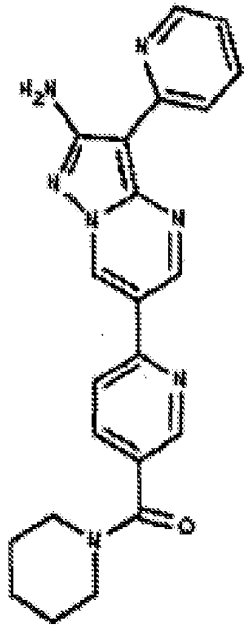
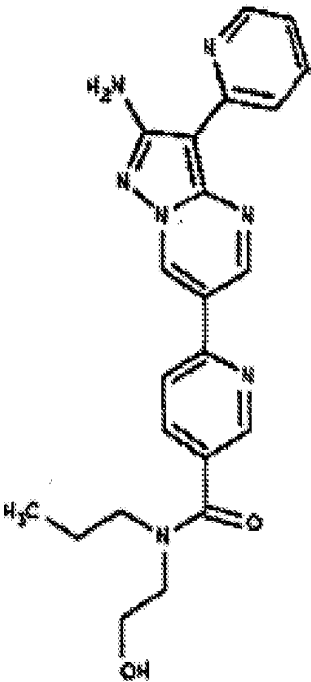
Comp. n° (V-)	Composto
81	 <p>Chemical structure of compound 81: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-((2-aminocyclopentyl)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3c(ncn3cc2C(=O)N4CCCC4)c5ccc(C(=O)N6CCCC6)cc5</chem>
82	 <p>Chemical structure of compound 82: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-((2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3c(ncn3cc2C(=O)N4CCCC4)cc5ccc(C(=O)N6CCCC6CCO)cc5</chem>

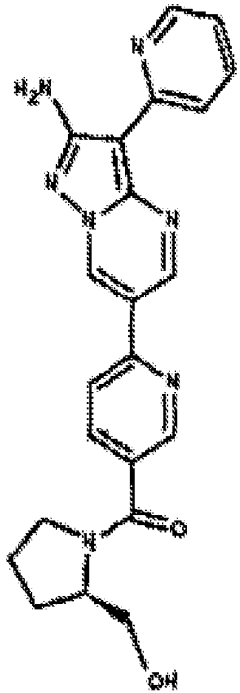
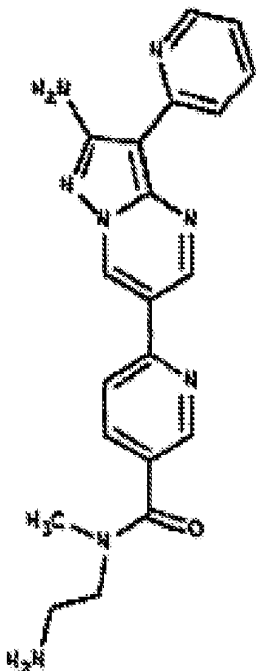
Comp. n° (V-)	Composto
83	
84	

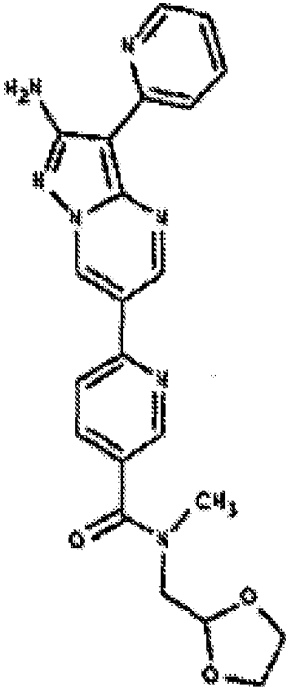
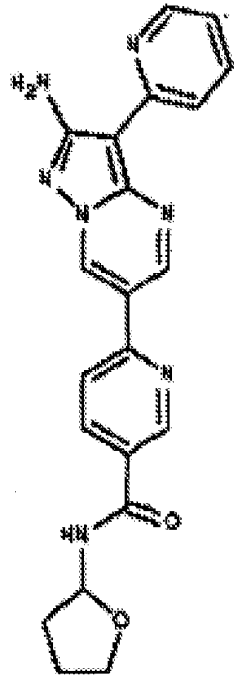
Comp. n° (V-)	Composto
85	 <p>Chemical structure of compound 85: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(2-((4-aminobutyl)amino)acetyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3)C(=O)N(CCCN)CC</chem>
86	 <p>Chemical structure of compound 86: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzazepin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3)C(=O)N4CCNCC4</chem>

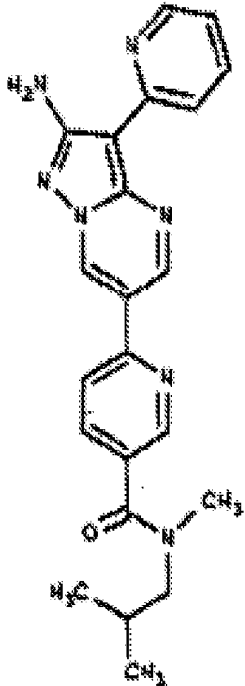
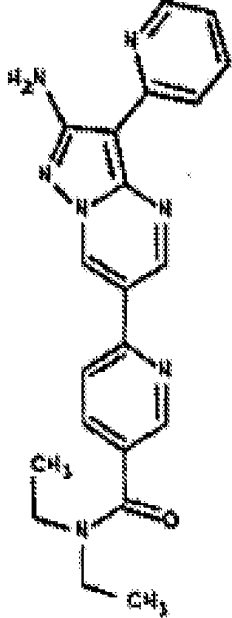
Comp. n° (V-)	Composto
87	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4cccnc4C(=O)N5CCSCC5</chem>
88	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2-c4cccnc4C(=O)N(C)CCN(CC)CC</chem>

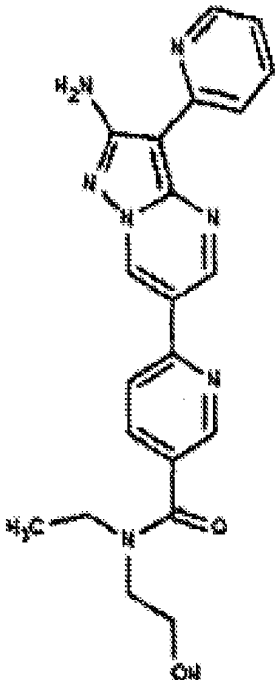
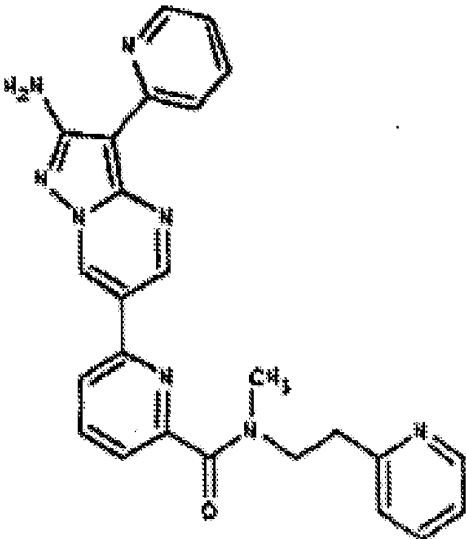
Comp. n° (V-)	Composto
89	 <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3c[nH]c4c3nnc4c5ccccc5N)nc6ccccc6</chem>
90	 <chem>CCN(CC#N)C(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3c[nH]c4c3nnc4c5ccccc5N)nc6ccccc6</chem>

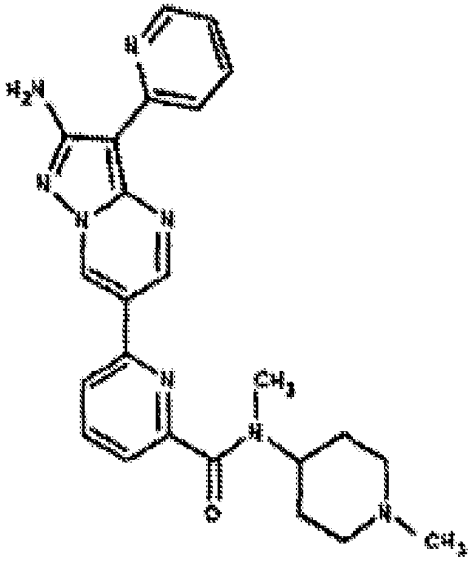
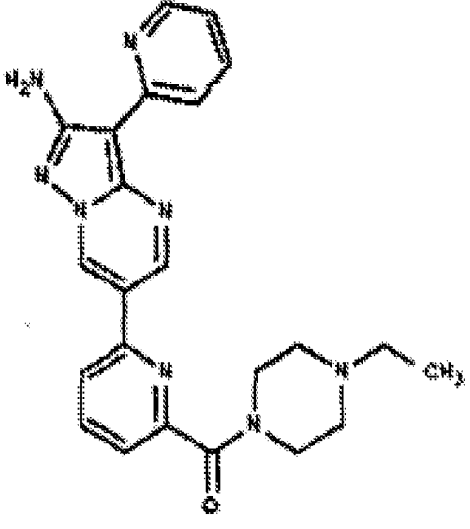
Comp. n° (V-)	Composto
91	 <p>Chemical structure of compound 91: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4cc(ccc4N)C(=O)N5CCCCC5</chem>
92	 <p>Chemical structure of compound 92: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-aminophenyl group at position 7.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4cc(ccc4N)C(=O)NCCO</chem>

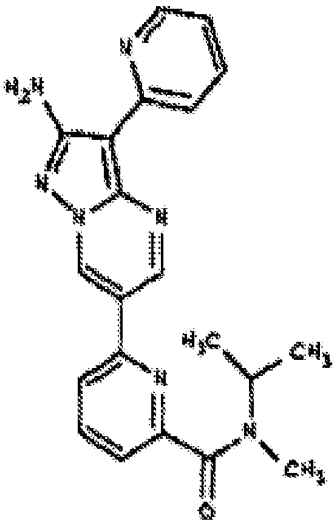
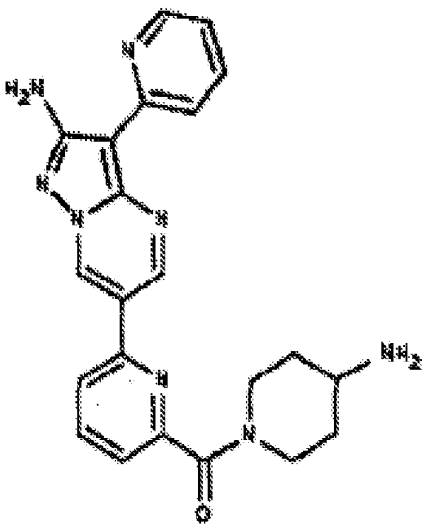
Comp. n° (V-)	Composto
93	 <p>Chemical structure of compound 93: A molecule featuring a 1H-indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 3-position with a 2-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the ortho position). The indazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-pyridyl group (a pyridine ring). The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a carbonyl group (-C(=O)-), which is part of an amide linkage to a cyclopentyl ring. The cyclopentyl ring has a hydroxyl group (-OH) attached to one of its carbons.</p>
94	 <p>Chemical structure of compound 94: A molecule featuring a 1H-indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 3-position with a 2-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the ortho position). The indazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-pyridyl group (a pyridine ring). The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a carbonyl group (-C(=O)-), which is part of an amide linkage to a 2-aminoethyl group (-CH₂-CH₂-NH₂).</p>

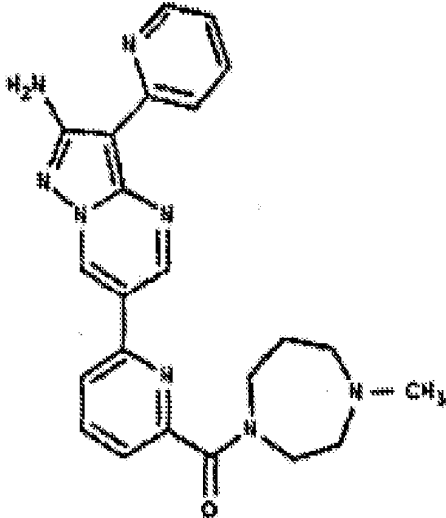
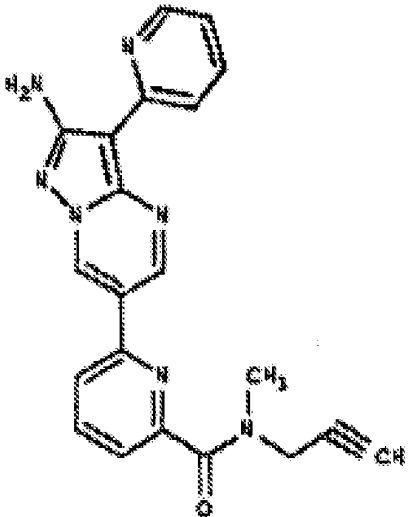
Comp. n° (V-)	Composto
95	 <p>Chemical structure of compound 95: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(4-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl)butanoyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CN1C=NC2=C1N=CN=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)N(C)CC5OCCO5</chem>
96	 <p>Chemical structure of compound 96: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(4-(2-oxo-2-(tetrahydrofuran-3-yl)butanoyl)phenyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CN1C=NC2=C1N=CN=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)NC5OCCO5</chem>

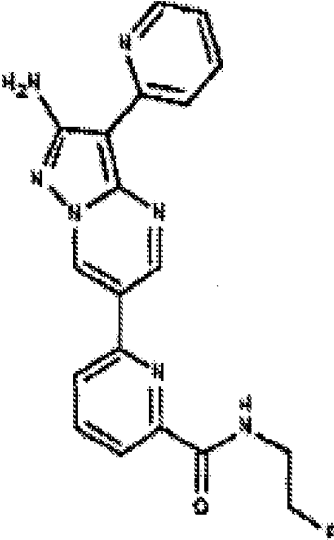
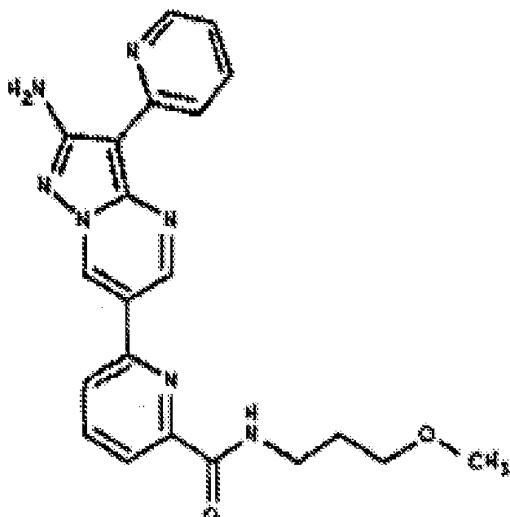
Comp. n° (V-)	Composto
97	 <p>Chemical structure of compound 97: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(2-methyl-2-methylpropyl)carbamoyl group at position 6. The side chain is a 2-methyl-2-methylpropyl group attached to a methylene group, which is then attached to a carbonyl group, which is finally attached to a 4-pyridyl ring.</p> <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1cccnc1)c2ccnc3c2c(cnc34ccccc4N)N</chem>
98	 <p>Chemical structure of compound 98: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(diethylcarbamoyl) group at position 6. The side chain is a diethylcarbamoyl group attached to a 4-pyridyl ring.</p> <chem>CCN(CC)C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(cnc34ccccc4N)N</chem>

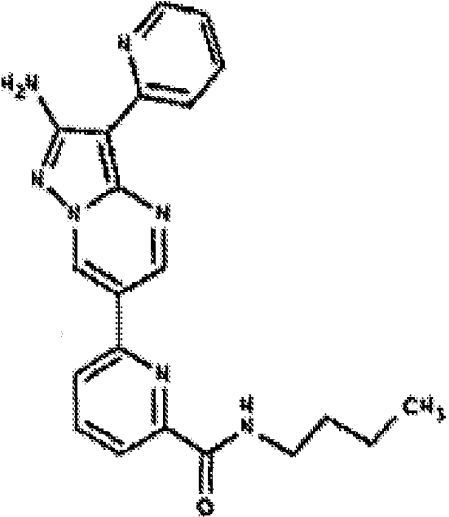
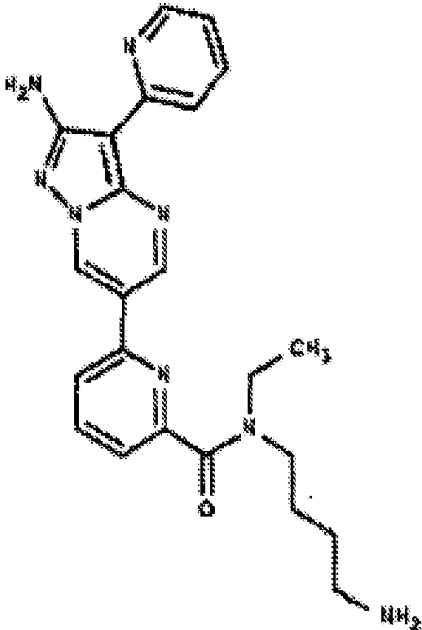
Comp. n° (V-)	Composto
99	 <p>Chemical structure of compound 99: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(2-hydroxyethyl)amino)acetyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC(=O)CCO)ccc3nn2</chem>
100	 <p>Chemical structure of compound 100: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(3-(pyridin-2-yl)propyl)amino)acetyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC(=O)NCCC4=CC=CC=N4)ccc3nn2</chem>

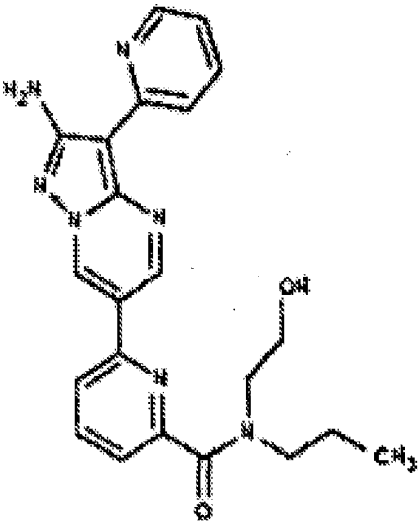
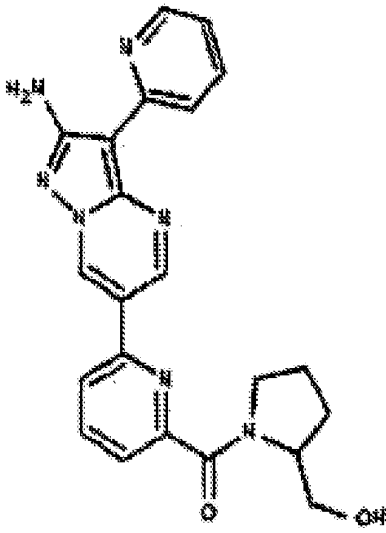
Comp. n° (V-)	Composto
101	 <p>Chemical structure of compound 101: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 4, and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 2.</p> <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(NC5CCN(C)CC5)c(=O)n4</chem>
102	 <p>Chemical structure of compound 102: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 4, and a 4-(N-ethylpiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 2.</p> <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(NC5CCN(CC)CC5)c(=O)n4</chem>

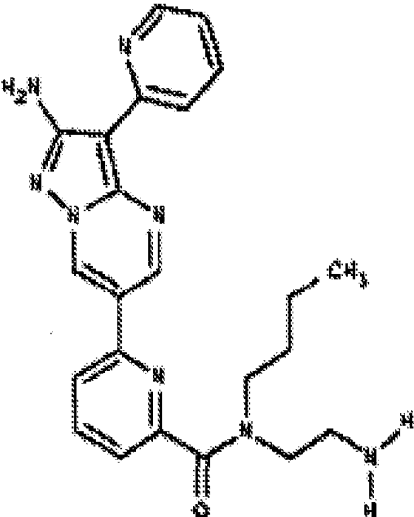
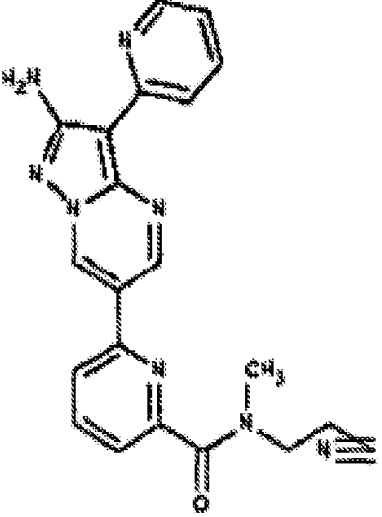
Comp. n° (V-)	Composto
103	 <p>Chemical structure of compound 103: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(2,4-dimethyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzoyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>

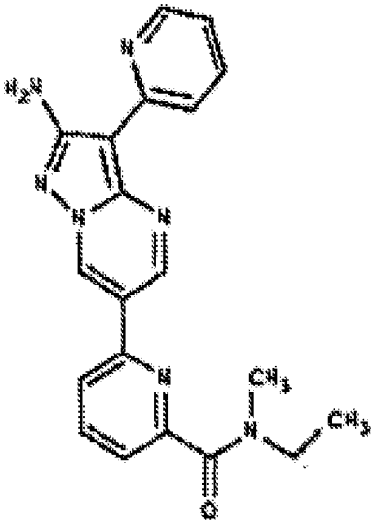
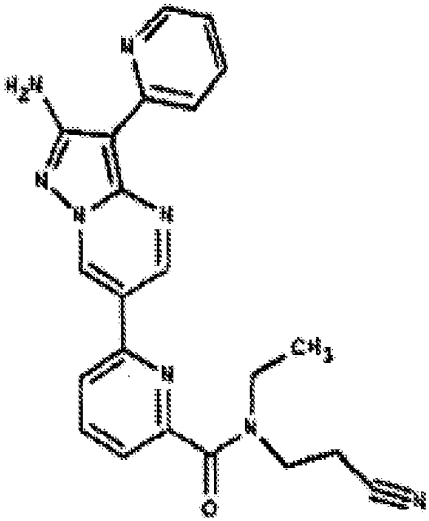
Comp. n° (V-)	Composto
105	 <p>Chemical structure of compound 105: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7, a 4-(2-methyl-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl)phenyl group at position 4, and a 2-methyl-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group at position 2.</p>
106	 <p>Chemical structure of compound 106: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7, a 4-(2-methyl-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl)phenyl group at position 4, and a 2-methyl-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group at position 2.</p>

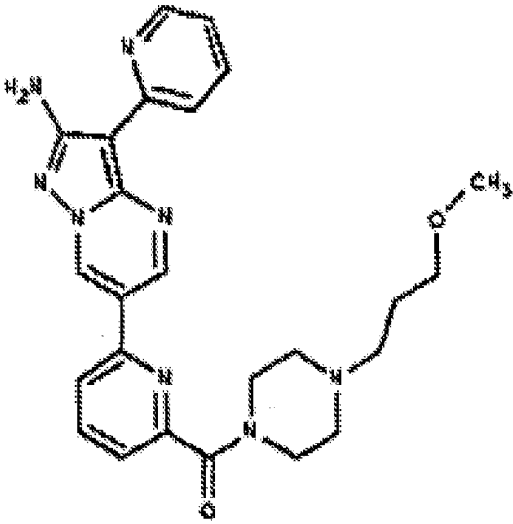
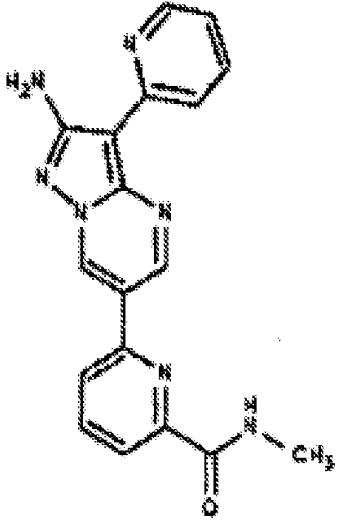
Comp. n° (V-)	Composto
107	 <p>Chemical structure of compound 107: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(2-(2-fluoroethylamino)acetyl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)C(=O)NCCF</chem>
108	 <p>Chemical structure of compound 108: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-(2-(2-methoxyethylamino)acetyl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)C(=O)NCCCOCH3</chem>

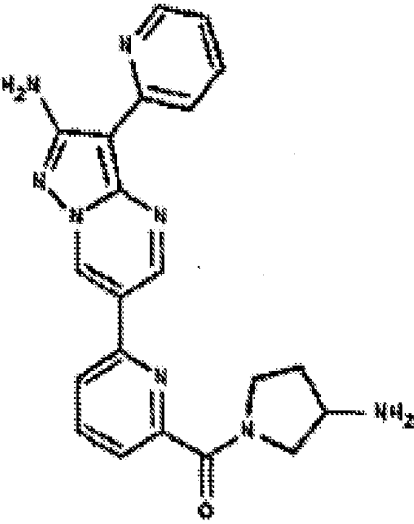
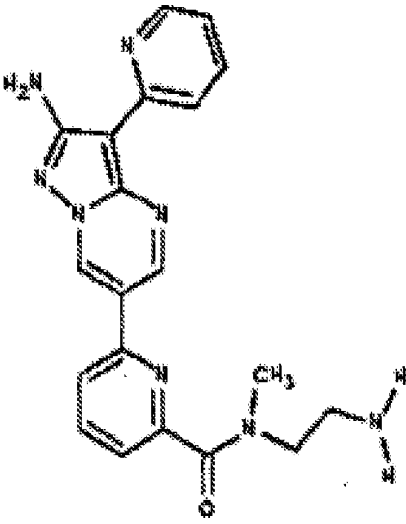
Comp. n° (V-)	Composto
109	 <p>Chemical structure of compound 109: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-((4-aminophenyl)carbamoyl)phenyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3c(ncn3c2-c4ccc(cc4)C(=O)NCCCC)nc5ccccc5</chem>
110	 <p>Chemical structure of compound 110: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-((4-aminophenyl)carbamoyl)phenyl)phenyl group at position 6. The amide nitrogen is substituted with a methyl group and a 4-aminophenyl group.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3c(ncn3c2-c4ccc(cc4)C(=O)N(C)Cc5ccc(N)cc5)nc6ccccc6</chem>

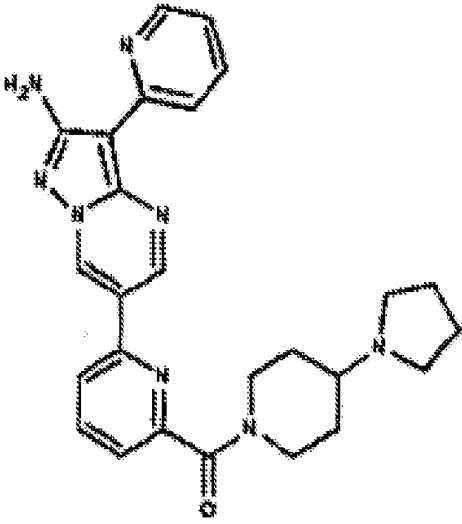
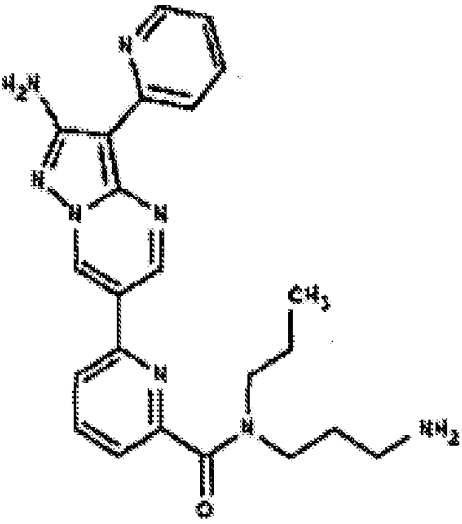
Comp. n° (V-)	Composto
111	 <p>Chemical structure of compound 111: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(3-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc2nc3cc(NC(=O)c4cccnc4)ccc3nc2cc1-c1ccccc1n</chem>
112	 <p>Chemical structure of compound 112: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-yl)carbamoyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1cc2nc3cc(NC(=O)c4cccnc4)ccc3nc2cc1-c1ccc(cc1)C(=O)N2CC(CO)CC2</chem>

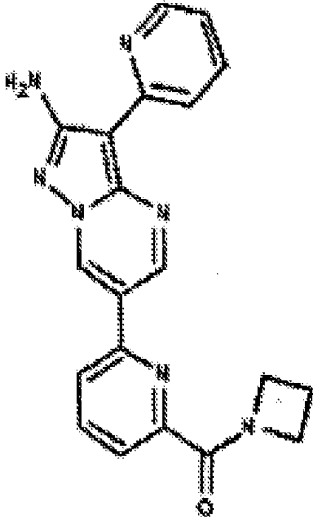
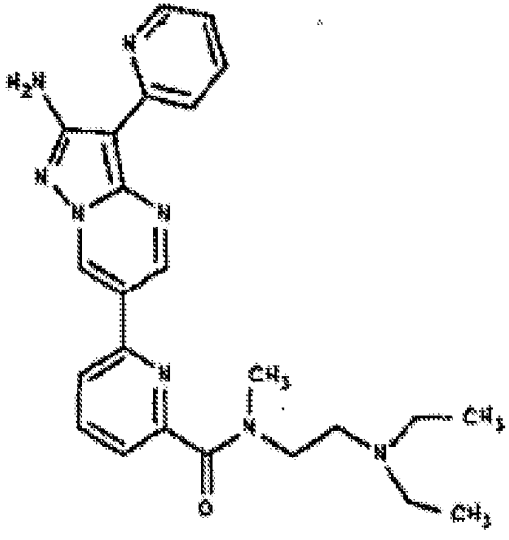
Comp. n° (V-)	Composto
113	 <p>Chemical structure of compound 113: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-((3-aminopropyl)amino)acetyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccc(cc4)C(=O)NCCCN</chem>
114	 <p>Chemical structure of compound 114: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(prop-1-yn-1-ylamino)acetyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccc(cc4)C(=O)NCC#N</chem>

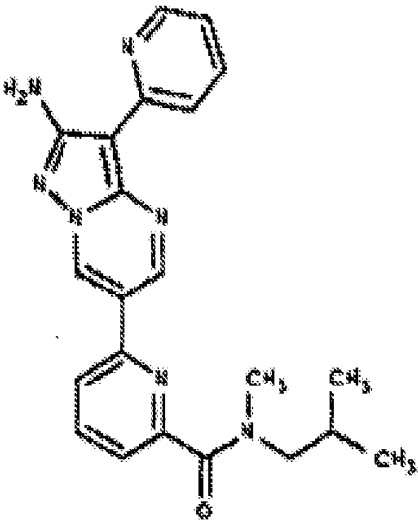
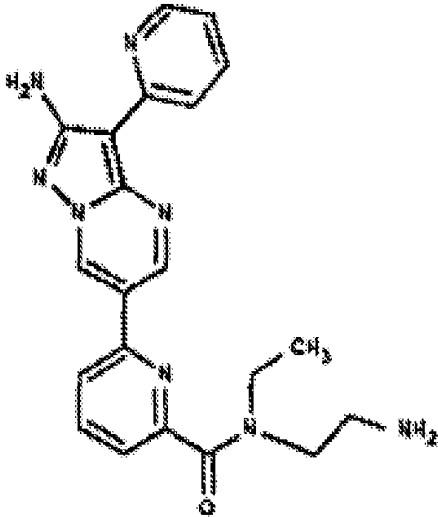
Comp. n° (V-)	Composto
115	 <p>Chemical structure of compound 115: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 8, and a 4-(diethylamino)phenyl group at position 4.</p> <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(nc4c3nc(N)c4c5ccccc52)cc6ccccc6</chem>
116	 <p>Chemical structure of compound 116: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7, an amino group at position 8, and a 4-(4-ethynylbutyl)amino)phenyl group at position 4.</p> <chem>CCN(CCC#N)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(nc4c3nc(N)c4c5ccccc52)cc6ccccc6</chem>

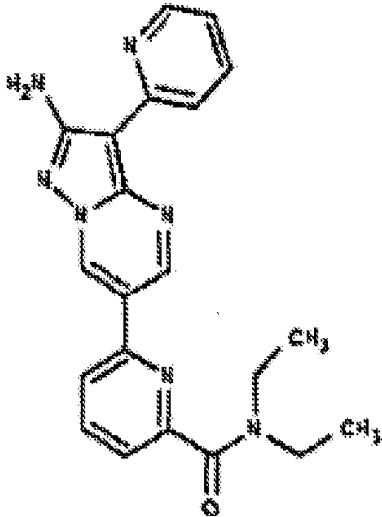
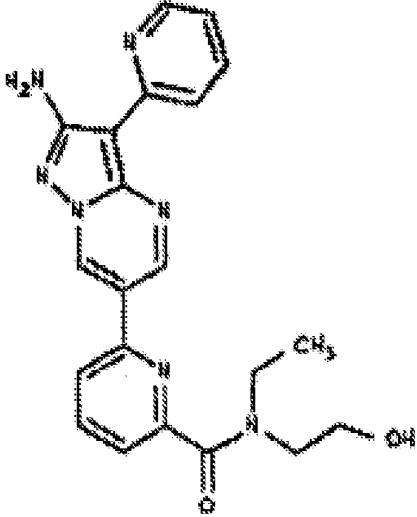
Comp. n° (V-)	Composto
117	 <p>Chemical structure of compound 117: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at position 4 and has a methyl piperidin-1-yl carbonyl group at position 2.</p> <chem>COCOCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn35)C(N)=C6C=CC=C64</chem>
118	 <p>Chemical structure of compound 118: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methylaminopyridin-2-yl)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at position 4 and has a methylaminocarbonyl group at position 2.</p> <chem>CN(C)C(=O)c1ccncc1-c2cc3nc4c(ncn24)C(N)=C5C=CC=C53</chem>

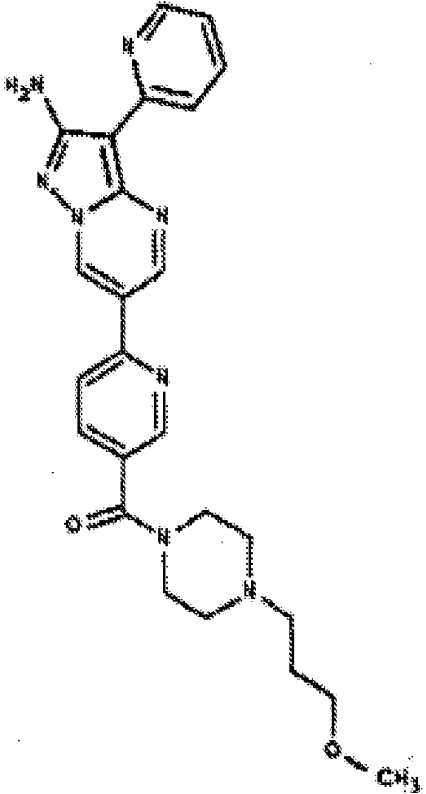
Comp. n° (V-)	Composto
119	 <p>Chemical structure of compound 119: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 4-((3-(methylamino)propyl)carbamoyl)phenyl group. The 7-position is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>

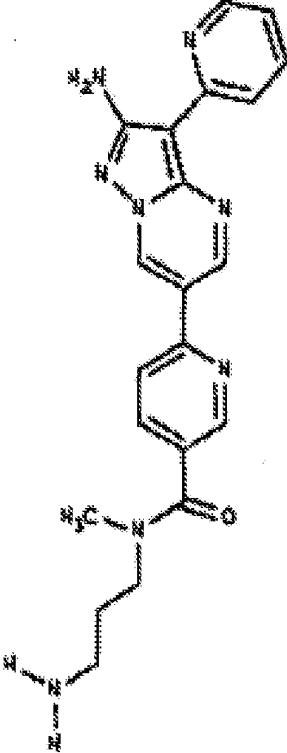
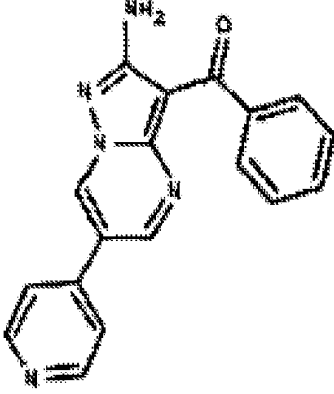
Comp. n° (V-)	Composto
121	 <p>Chemical structure of compound 121: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)acetyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCCC5N6CCCC6</chem>
122	 <p>Chemical structure of compound 122: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(4-aminobutyl)-1-methylpiperidin-1-yl)acetyl group at position 4.</p> <chem>CNCCCCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3cc(ccn3c2)-c4ccccc4N</chem>

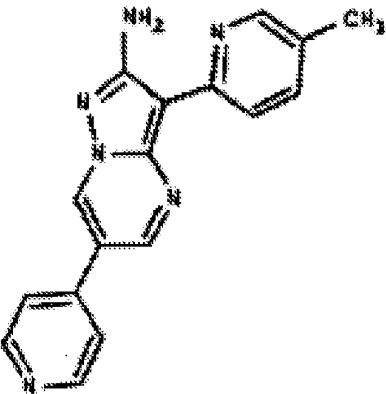
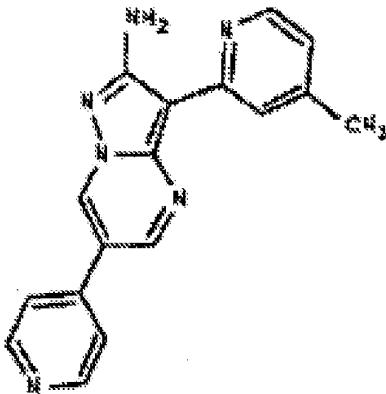
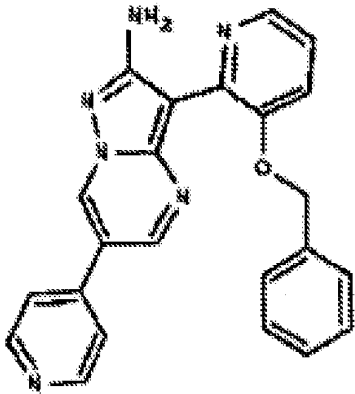
Comp. n° (V-)	Composto
123	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1C(=O)N3CCC3)c4cccnc4</chem>
124	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1C(=O)N(C)CCN(CC)CC)c3cccnc3</chem>

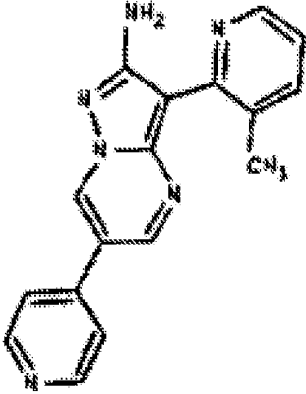
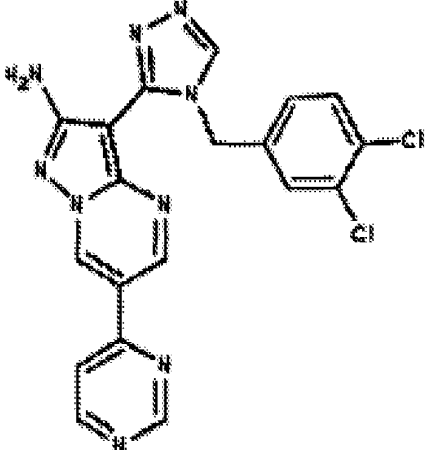
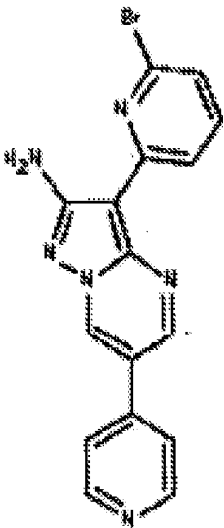
Comp. n° (V-)	Composto
125	 <p>Chemical structure of compound 125: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-isobutylamino)pyridin-3-yl group at position 4. The isobutyl group is shown as a branched chain with three methyl groups (CH₃) and one hydrogen atom (H).</p>
126	 <p>Chemical structure of compound 126: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-aminoethyl)pyridin-3-yl group at position 4. The 2-aminoethyl group is shown as a straight chain with one methyl group (CH₃) and one amino group (NH₂).</p>

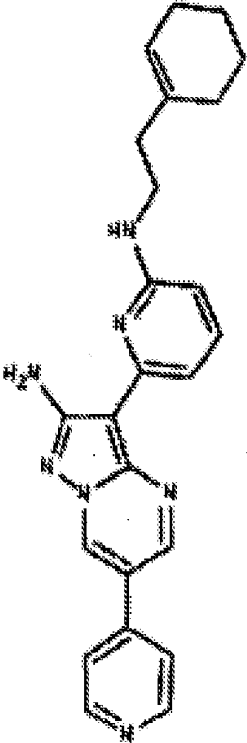
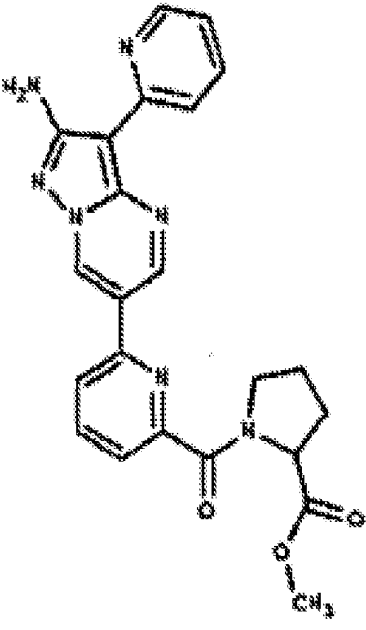
Comp. n° (V-)	Composto
127	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn34)c5ccccc5N)n2</chem>
128	 <chem>CCOCCN(C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn34)c5ccccc5N)n2)O</chem>

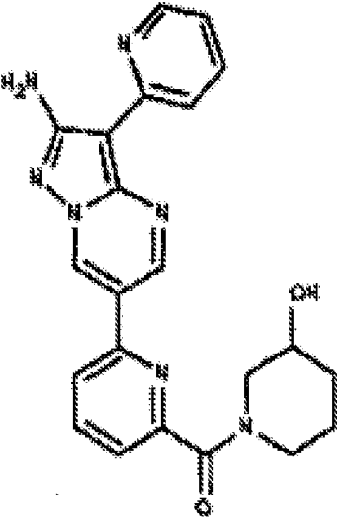
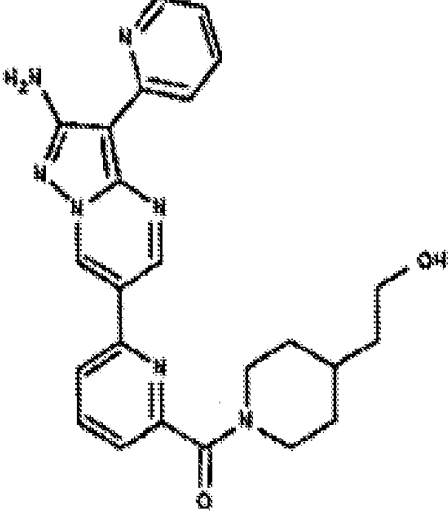
Comp. n° (V-)	Composto
129	 <p>The chemical structure of compound 129 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This ring is substituted at the 2-position with a 2-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the ortho position). At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a 4-pyridyl group (a pyridine ring). At the 4-position of the pyrimidine ring, there is a 4-(methoxymethyl)pyridin-2-yl group. This group consists of a pyridine ring with a methoxymethyl group (-CH₂CH₂OC(=O)-) attached at the 4-position, which is connected to the pyrimidine ring at its 2-position.</p>

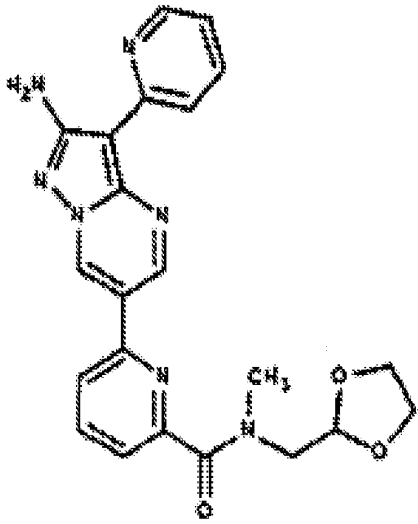
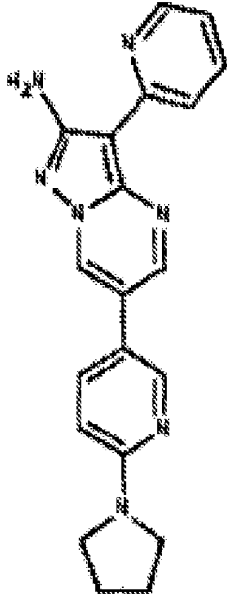
Comp. n° (V-)	Composto
130	 <p>Chemical structure of compound 130: A 2-phenyl-4-aminoimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-yl group is connected at the 5-position to a 4-(N-methyl-4-aminobutyl)carbamoyl group. The structure consists of an imidazopyrimidine core with a phenyl ring at position 2 and an amino group at position 4. At position 5, there is a carbonyl group linked to a methylene group, which is further linked to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a 4-aminobutyl chain.</p>
131	 <p>Chemical structure of compound 131: A 2-phenyl-4-aminoimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-yl group is connected at the 5-position to a benzoyl group. The structure consists of an imidazopyrimidine core with a phenyl ring at position 2 and an amino group at position 4. At position 5, there is a carbonyl group directly linked to a phenyl ring.</p>

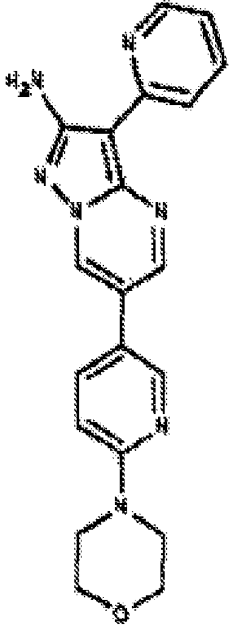
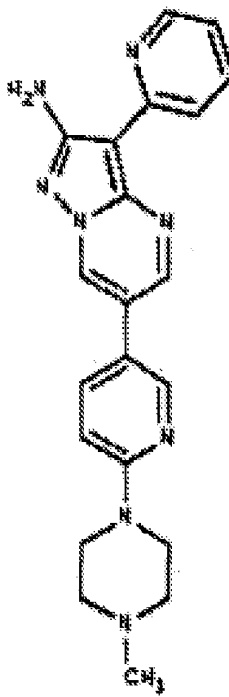
Comp. n° (V-)	Composto
132	 <chem>Cc1cccc1N=C2C(=N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)C=C2N)C5=CC=CC=C5</chem>
133	 <chem>Cc1cccc1N=C2C(=N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)C=C2N)C5=CC=CC=C5</chem>
134	 <chem>COCC1=CC=CC=C1OC2=CC=CC=C2N=C3C(=N4C=CC(=C4)N5C=CC(=C5)C=C3N)C6=CC=CC=C6</chem>

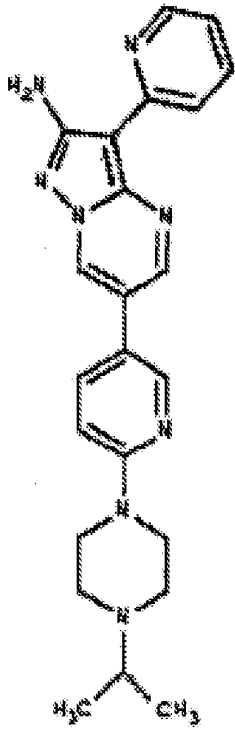
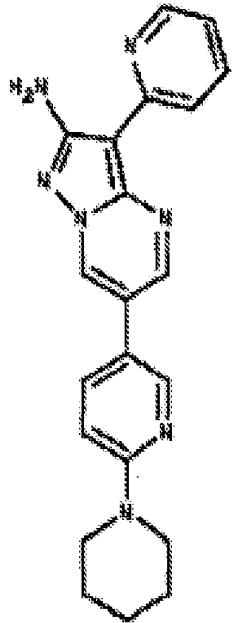
Comp. n° (V-)	Composto
135	 <chem>Cc1cccc1C2=CN(C=C(N)N2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=N4</chem>
136	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1CN2C=NC3=C(N)N=CN=C3C2C4=CC=CC=C4</chem>
137	 <chem>Brc1ccc(cc1)C2=CN(C=C(N)N2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=N4</chem>

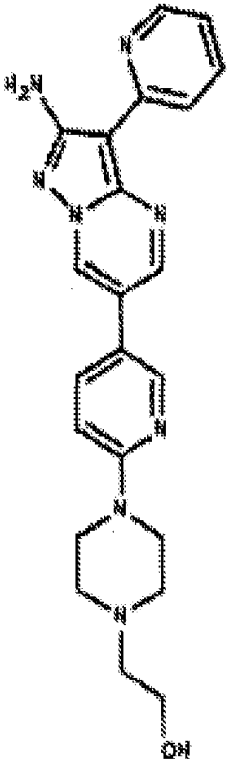
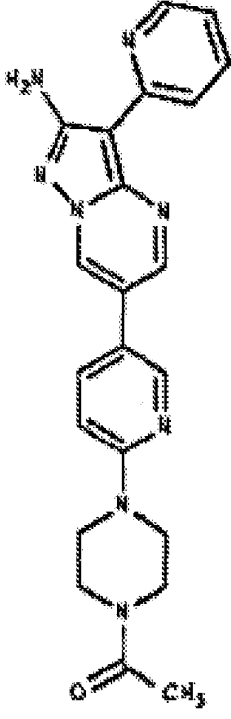
Comp. n° (V-)	Composto
138	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccccc3)ccn2n1Nc4ccccc4</chem>
139	 <chem>COC(=O)C1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(Cc3cc4nc(N)c5c4ncn35)cc2</chem>

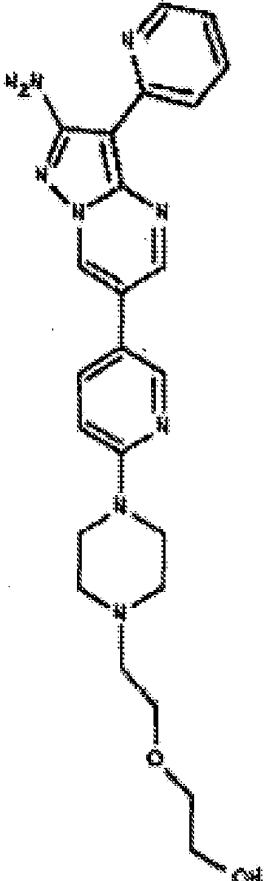
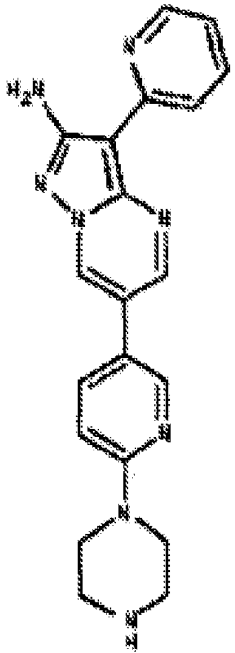
Comp. n° (V-)	Composto
140	 <p>Chemical structure of compound 140: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(N)cc1)cc3ccccc3n1</chem>
141	 <p>Chemical structure of compound 141: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(N)cc1)cc3ccccc3n1</chem>

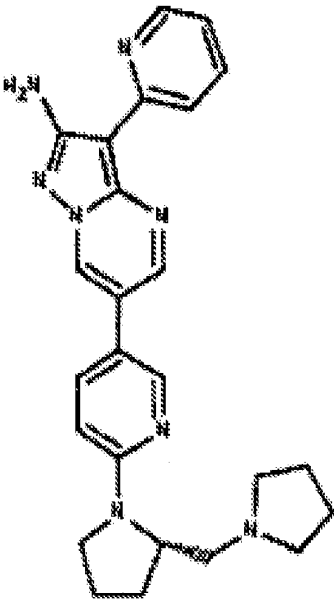
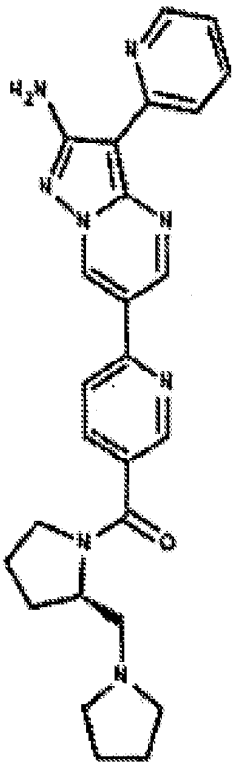
Comp. n° (V-)	Composto
142	 <p>Chemical structure of compound 142: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 2-aminophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-(2-((2S)-2-methyl-1,3-dioxol-2-yl)ethyl)pyridin-2-yl group.</p>
143	 <p>Chemical structure of compound 143: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position is substituted with a 2-aminophenyl group. The 6-position is substituted with a 4-(cyclopentyl)pyridin-2-yl group.</p>

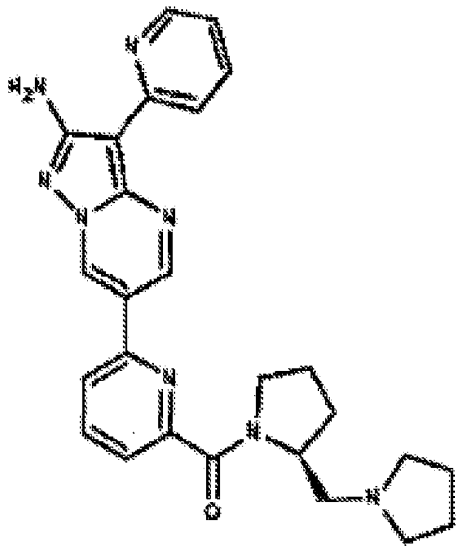
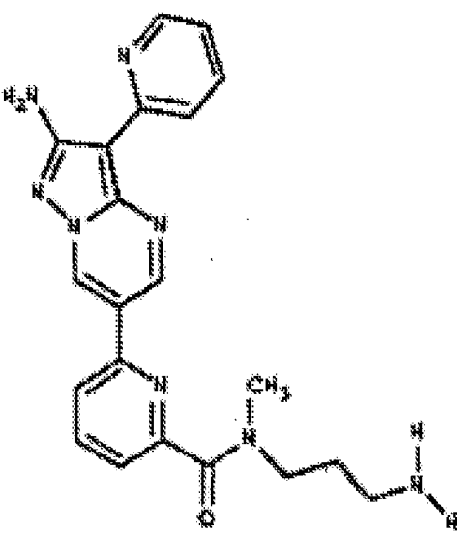
Comp. n° (V-)	Composto
144	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c3ccncc3-c4ccncc4N5CCOCC5</chem>
145	 <chem>CN1CCN(CC1)-c2ccncc2-c3ccncc3-c4c5c(ncn4c5-c6ccccc6)-N</chem>

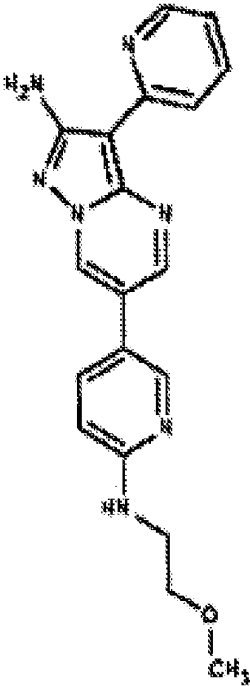
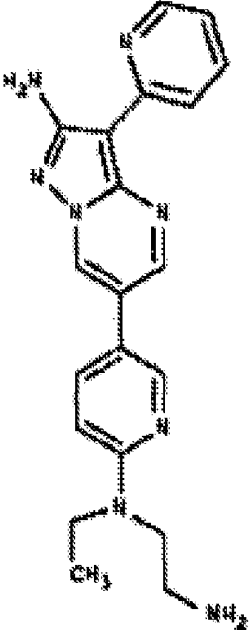
Comp. n° (V-)	Composto
146	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)-c5ccc(cc5)N6CCN(CC6)C(C)C</chem>
147	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)-c5ccc(cc5)N6CCCCC6</chem>

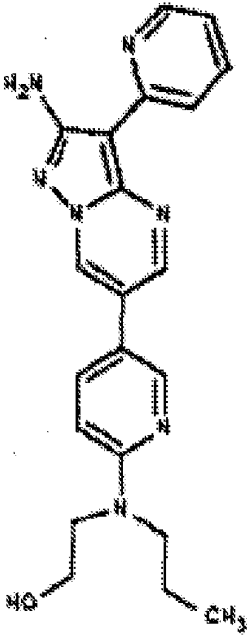
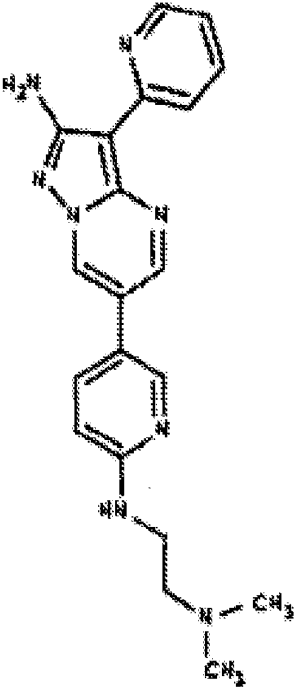
Comp. n° (V-)	Composto
148	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2)cc4ccc(cc4)N5CCN(CC5)CCO</chem>
149	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2c3cc4nc5cc(ccn5c4)cc3N</chem>

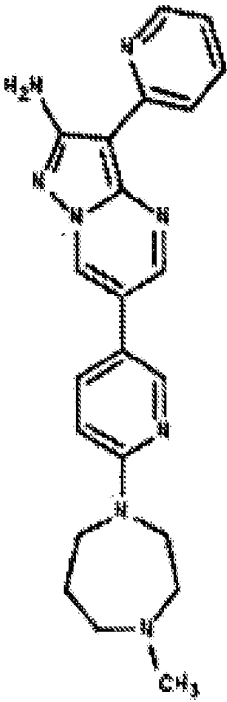
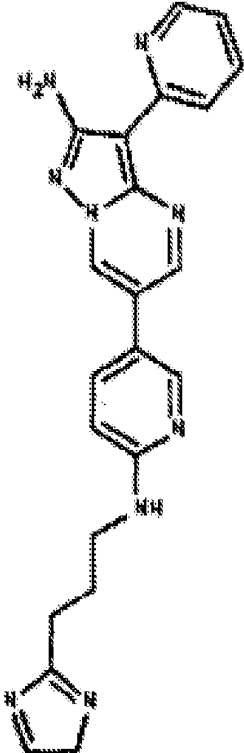
Comp. n° (V-)	Composto
150	 <p>Chemical structure of compound 150: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with an amino group (NH₂). The 4-position is substituted with a phenyl ring. The 5-position is substituted with a 4-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)pyridin-2-yl group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>
151	 <p>Chemical structure of compound 151: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with an amino group (NH₂). The 4-position is substituted with a phenyl ring. The 5-position is substituted with a 4-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)pyridin-2-yl group. The structure is shown in a vertical orientation.</p>

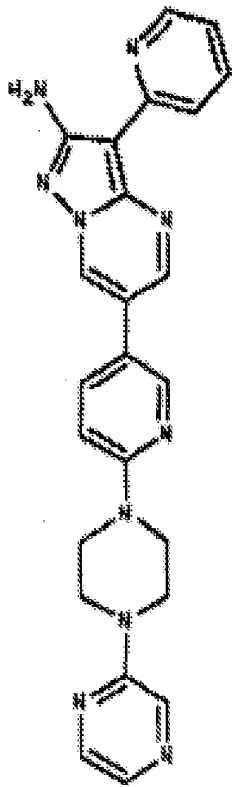
Comp. n° (V-)	Composto
152	 <p>Chemical structure of compound 152: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(1-(1,3-dihydro-2H-pyridin-2-yl)propyl)phenyl group at position 6, and a 4-(1,3-dihydro-2H-pyridin-2-yl)phenyl group at position 7.</p>
153	 <p>Chemical structure of compound 153: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 3, a 4-(1,3-dihydro-2H-pyridin-2-yl)phenyl group at position 6, and a 4-(1,3-dihydro-2H-pyridin-2-yl)phenyl group at position 7.</p>

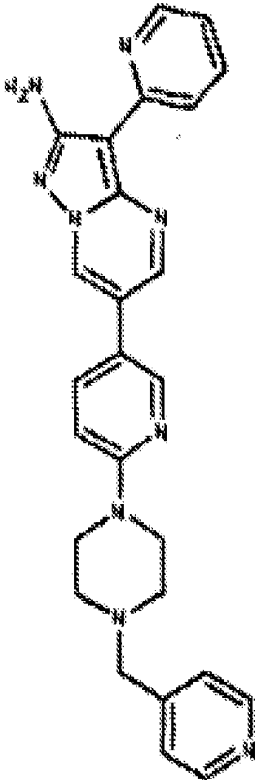
Comp. n° (V-)	Composto
154	 <p>Chemical structure of compound 154: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is linked at position 4 to a pyridine ring, which is further substituted at position 3 with a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a cyclopentyl ring, which is in turn linked via a methylene group to another cyclopentyl ring.</p>
155	 <p>Chemical structure of compound 155: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is linked at position 4 to a pyridine ring, which is further substituted at position 3 with a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a nitrogen atom, which is substituted with a methyl group and a 4-amino-1-butyl chain.</p>

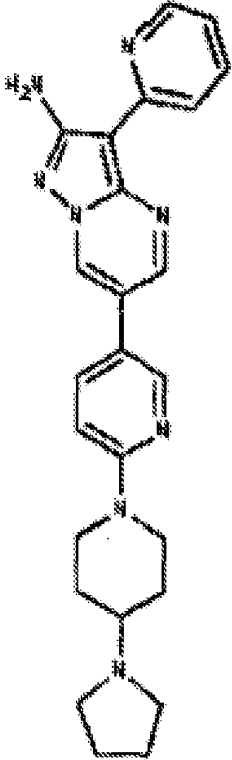
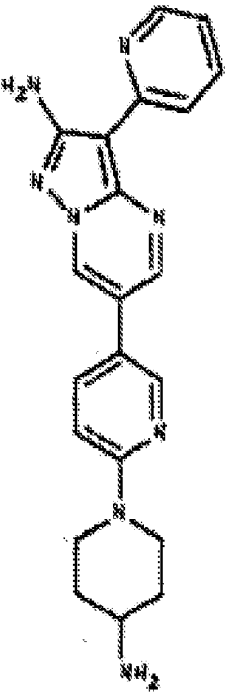
Comp. n° (V-)	Composto
156	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4CO</chem>
157	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4NCCN</chem>

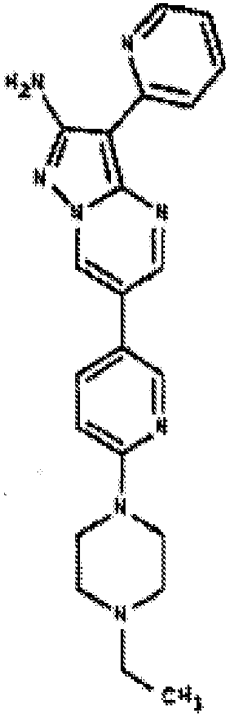
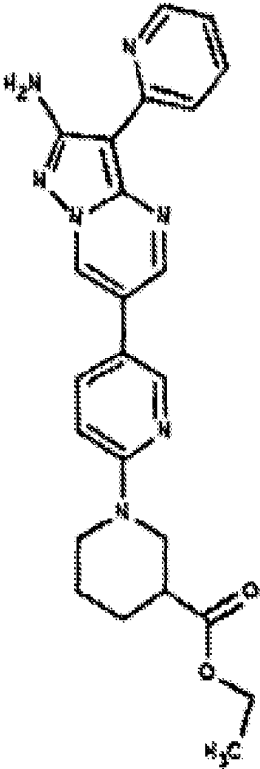
Comp. n° (V-)	Composto
158	 <p>Chemical structure of compound 158: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at its 3-position with a 2-hydroxyethylpropylamino group ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).</p>
159	 <p>Chemical structure of compound 159: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at its 3-position with a 2-(dimethylamino)ethylamino group ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$).</p>

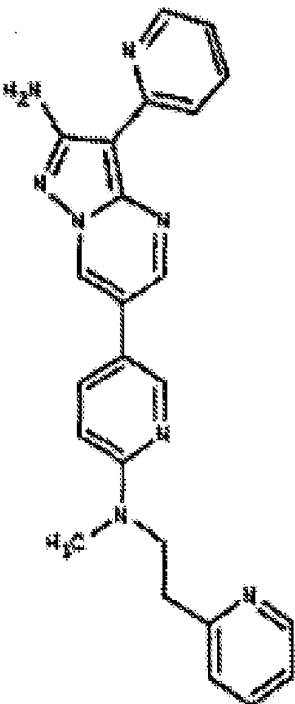
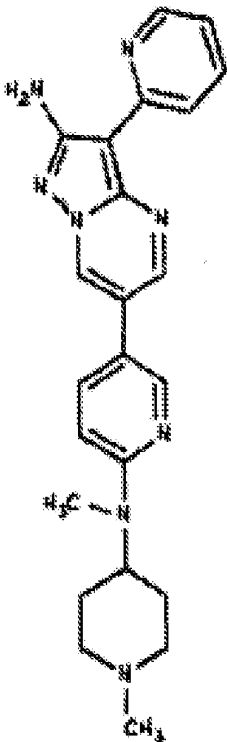
Comp. n° (V-)	Composto
160	 <p>Chemical structure of compound 160: A 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine moiety is connected at the 6-position to a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)pyridine moiety.</p> <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4N5CCN(C)CC5</chem>
161	 <p>Chemical structure of compound 161: A 2-phenyl-4-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine moiety is connected at the 6-position to a 4-(3-(1H-imidazol-2-yl)propyl)pyridine moiety.</p> <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4NCCC5=CN=CN=C5</chem>

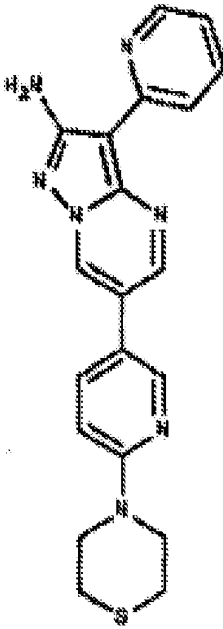
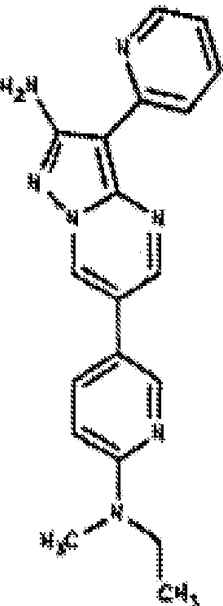
Comp. n° (V-)	Composto
162	 <p>The chemical structure of compound 162 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This central ring is substituted at the 2-position with a 4-pyridyl group, at the 4-position with a 4-piperidinyl group, and at the 6-position with a 2-aminophenyl group. The piperidine ring is connected to the pyrimidine ring via its nitrogen atom, which is also bonded to a 4-pyridyl group.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(N4CCN(CC4)c5cccnc5)ncn3c2</chem>

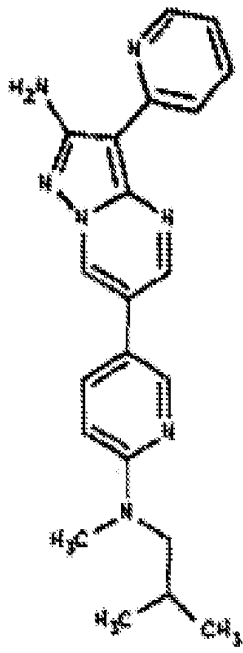
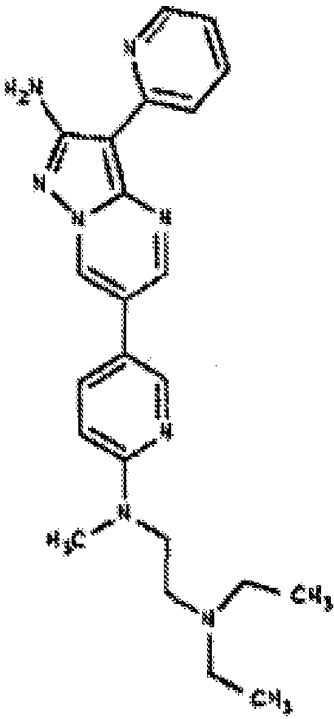
Comp. n° (V-)	Composto
163	 <p>The chemical structure of compound 163 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This ring is substituted at the 2-position with a 4-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the para position). At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a 4-(4-(benzyl(piperidin-1-yl)amino)phenyl)phenyl group. This group consists of a phenyl ring connected at its para position to another phenyl ring, which is in turn connected at its para position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted at its 1-position with a benzyl group (a methylene group connected to a phenyl ring).</p>

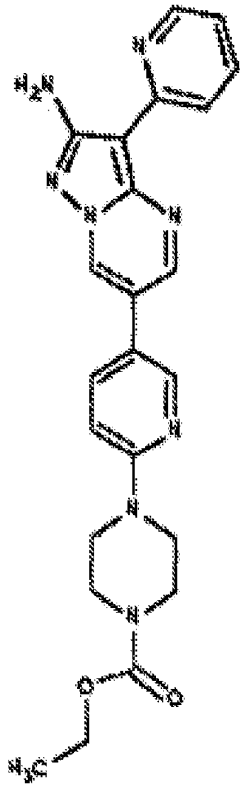
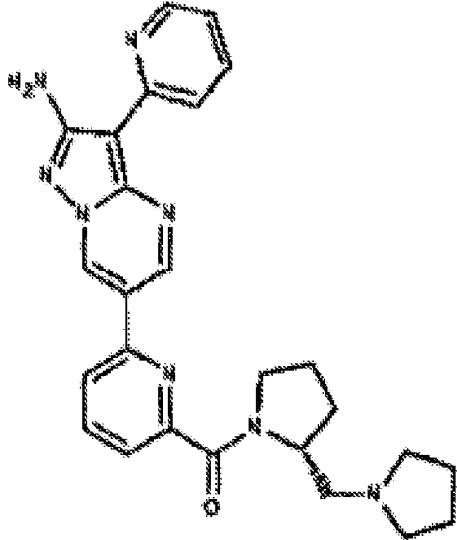
Comp. n° (V-)	Composto
164	 <p>The chemical structure of compound 164 consists of a 1H-indazole ring system. At position 3 of the indazole, there is an amino group (-NH₂). At position 4, there is a phenyl ring. At position 7, there is a pyridine ring. This pyridine ring is connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a piperidine ring. Finally, the piperidine ring is connected at its 4-position to a pyrrolidine ring.</p>
165	 <p>The chemical structure of compound 165 is similar to compound 164, featuring a 1H-indazole ring system with an amino group (-NH₂) at position 3, a phenyl ring at position 4, and a pyridine ring at position 7. This pyridine ring is connected at its 4-position to another pyridine ring, which is in turn connected at its 3-position to a piperidine ring. However, instead of a pyrrolidine ring, the piperidine ring in compound 165 has an amino group (-NH₂) attached at its 4-position.</p>

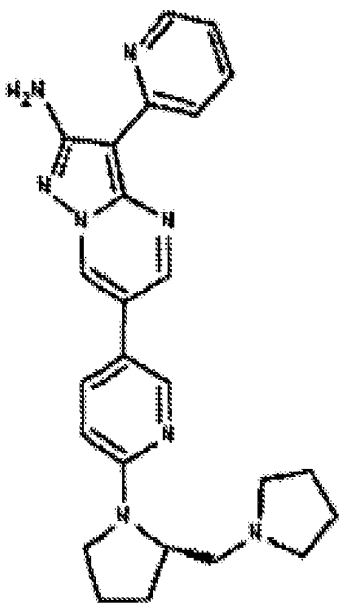
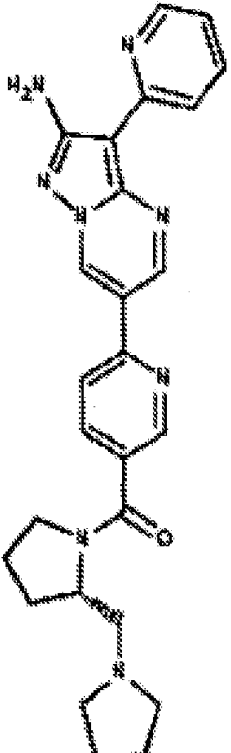
Comp. n° (V-)	Composto
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted at the 4-position with an ethyl group (CH₂CH₃).</p>
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted at the 4-position with an ethyl ester group (CH₂CH₃COO-).</p>

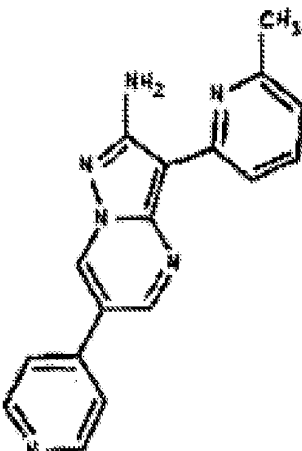
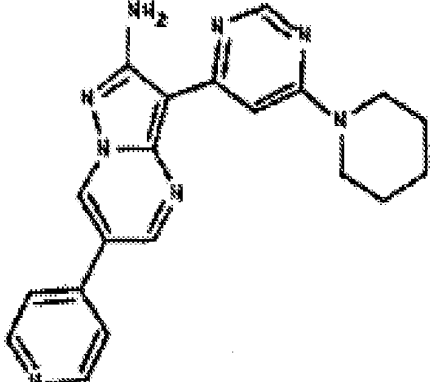
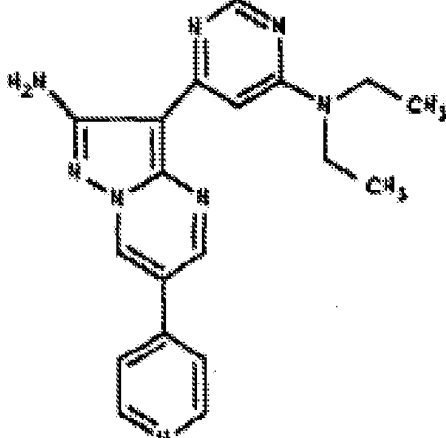
Comp. n° (V-)	Composto
168	 <p>Chemical structure of compound 168: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a phenyl ring. At position 6, there is a 4-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)phenyl group.</p>
169	 <p>Chemical structure of compound 169: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a phenyl ring. At position 6, there is a 4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl group.</p>

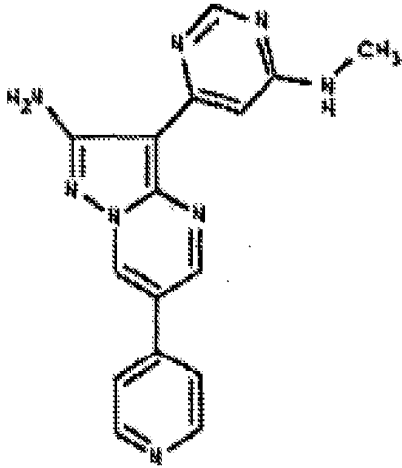
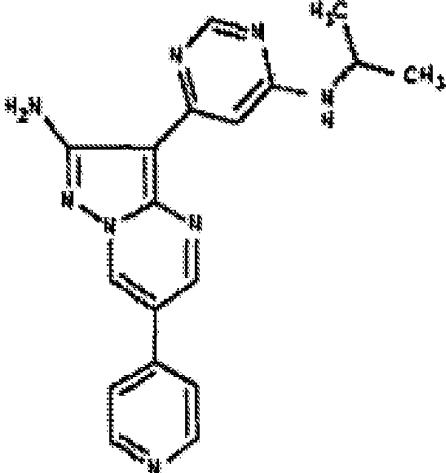
Comp. n° (V-)	Composto
170	 <chem>Nc1nc2c(c1c3ccccc3n2)cc4cc(ccn4)N5CCNCC5</chem>
171	 <chem>CCN(CC)c1cc(ccn1)C2=CN3C(=C(N)C3c4ccccc4)C=C2</chem>

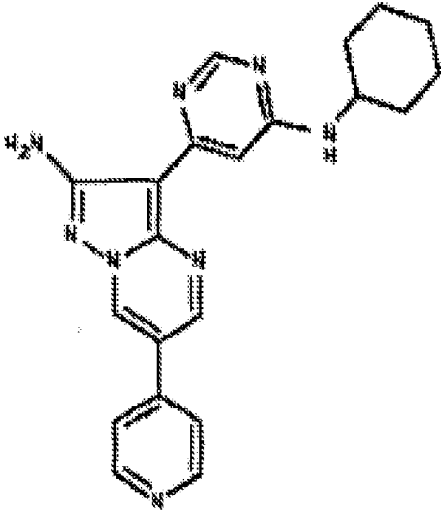
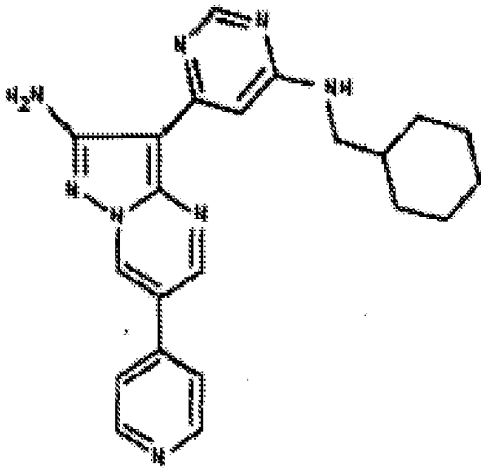
Comp. n ^o (V-)	Composto
172	 <p>Chemical structure of compound 172: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a pyridine ring at its 4-position. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-methylpropyl group (isobutyl group).</p>
173	 <p>Chemical structure of compound 173: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 2-position to a phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a pyridine ring at its 4-position. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-diethylpropyl group (1-methyl-2-diethylpropyl group).</p>

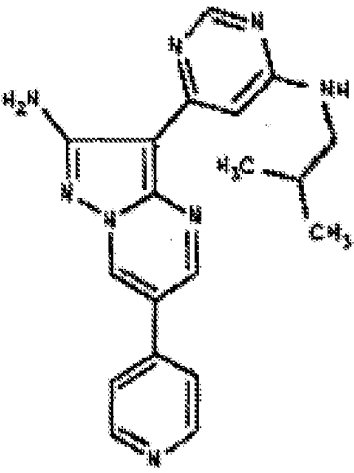
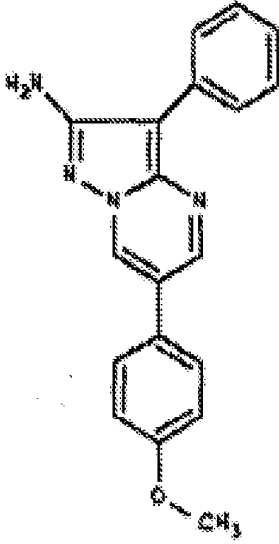
Comp. n° (V-)	Composto
174	 <p>Chemical structure of compound 174: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a carbonyl group, which is linked to an ethoxy group (CH₃CH₂O-).</p>
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A 2-aminophenyl group is attached to the 2-position of an imidazo[1,2-a]pyridine ring system. The 4-position of the imidazo[1,2-a]pyridine is connected to a 4-pyridyl group, which is further linked to a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a pyrrolidine ring, which is further linked to a methylene group, which is connected to another pyrrolidine ring.</p>

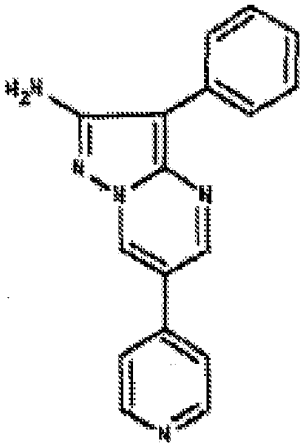
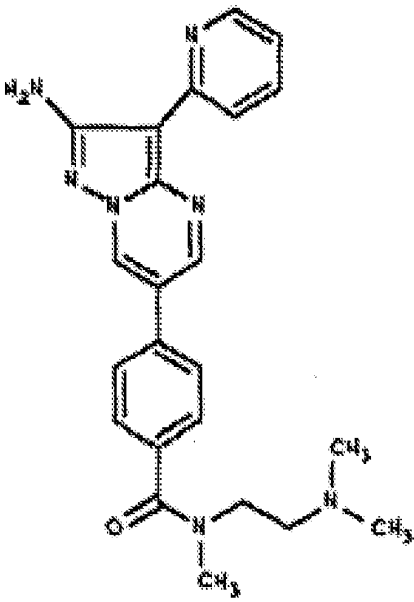
Comp. n° (V-)	Composto
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A 4-((4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidine-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyridine-3-amine derivative. The structure features a central pyrimidine ring connected to a pyridine ring at the 2-position, which is further connected to a 4-aminophenyl group at the 3-position. The pyrimidine ring is also connected to a 4-((4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidine-1-yl) group at the 4-position.</p>
177	 <p>Chemical structure of compound 177: A 4-((4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidine-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyridine-3-amine derivative. The structure features a central pyrimidine ring connected to a pyridine ring at the 2-position, which is further connected to a 4-aminophenyl group at the 3-position. The pyrimidine ring is also connected to a 4-((4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidine-1-yl) group at the 4-position.</p>

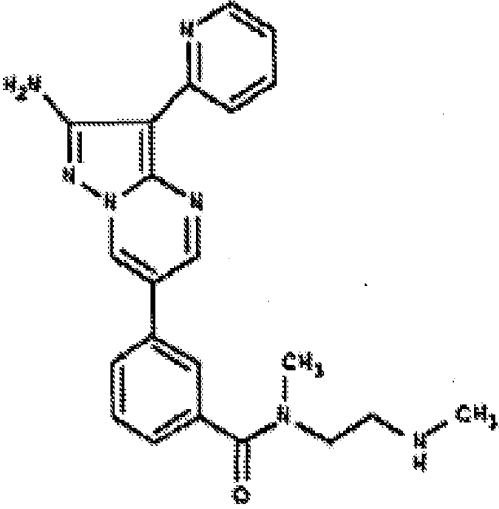
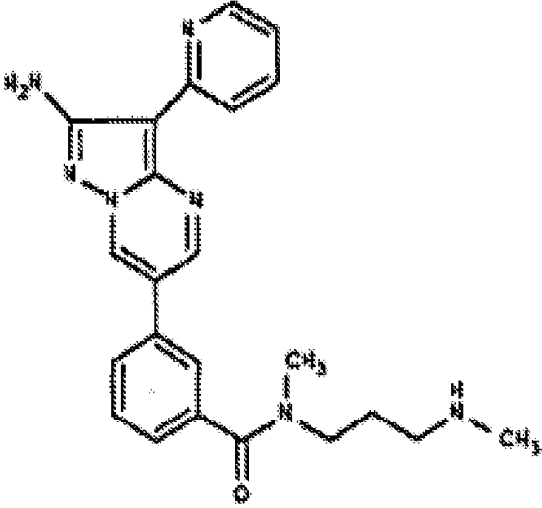
Comp. n° (V-)	Composto
178	 <chem>Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3nc5ccc(cc5n4)C6=CC=CC=C6N</chem>
179	 <chem>C1CCNCC1-c2cc3c(cc2)nc4c3nc5ccc(cc5n4)C6=CC=CC=C6N</chem>
180	 <chem>CCN(CC)-c1cc2c(cc1)nc3c2nc4ccc(cc4n3)C5=CC=CC=C5N</chem>

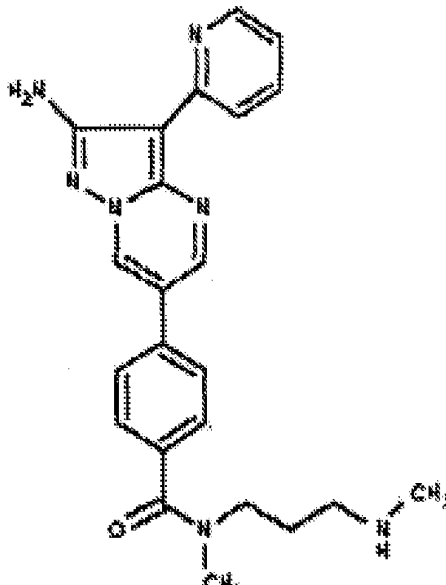
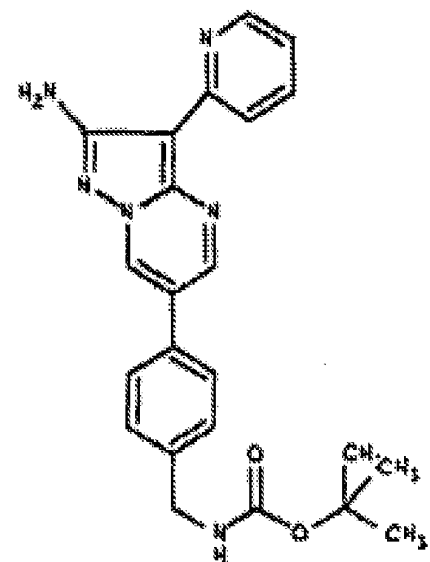
Comp. n° (V-)	Composto
181	 <chem>CNc1ccnc1-c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)N</chem>
182	 <chem>CC(C)Nc1ccnc1-c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=N4)N</chem>

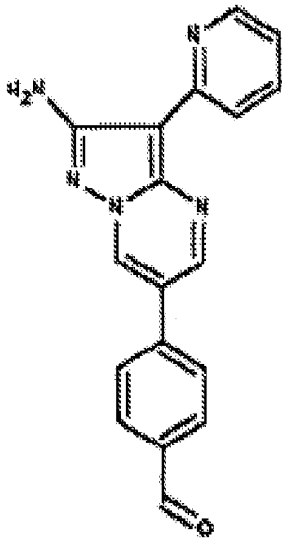
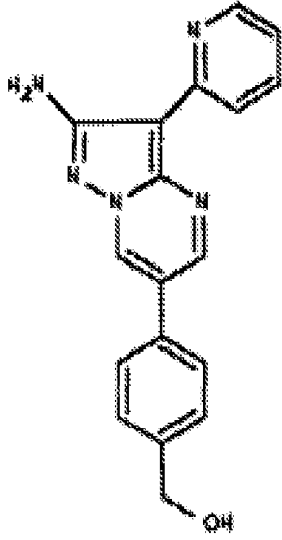
Comp. n° (V-)	Composto
183	
184	

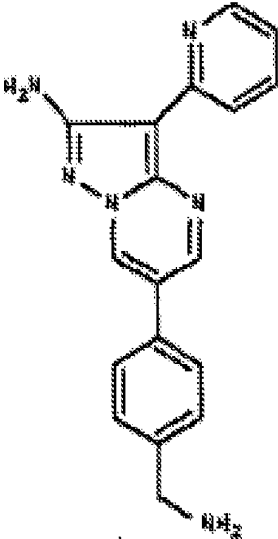
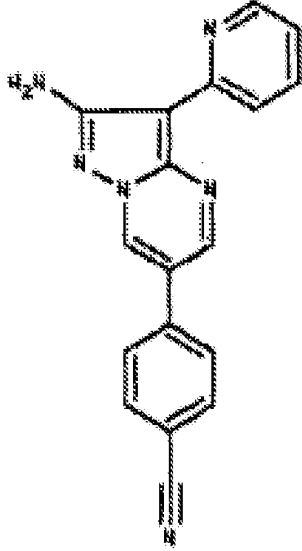
Comp. n ^o (V-)	Composto
185	 <chem>Nc1cc(ccc1-c2cc3ccncc3nc2-c4cccnc4)C5=CN(C)C=C5</chem>
186	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc3ccncc3nc2-c4cc5ccccc5cc4)N</chem>

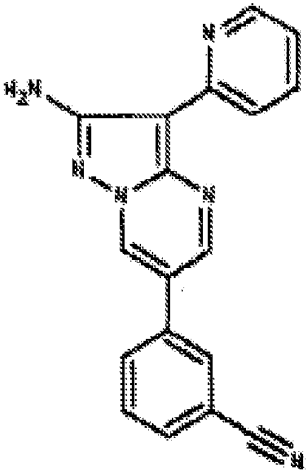
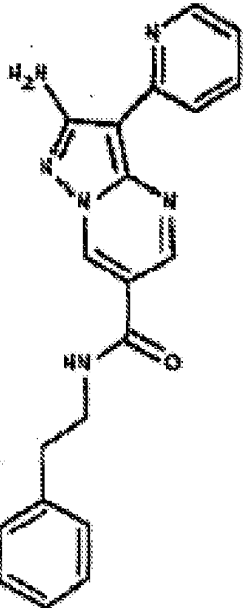
Comp. n° (V-)	Composto
187	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4cc5ccncc5cc4</chem>
188	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)c4ccncc4n2-c5ccncc5</chem>

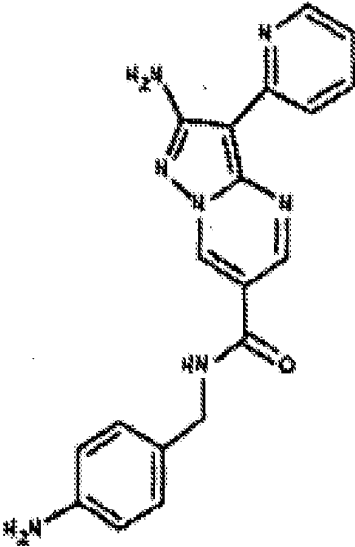
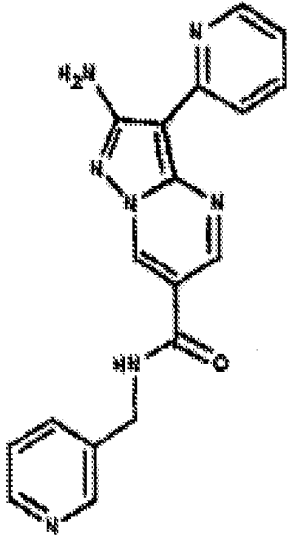
Comp. n° (V-)	Composto
189	 <p>Chemical structure of compound 189: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(N-methyl-3-aminopropyl)benzamide group at position 4.</p> <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3n[nH]c4c3cnc2c4c5ccc(N)cc5</chem>
190	 <p>Chemical structure of compound 190: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(N-methyl-4-aminobutyl)benzamide group at position 4.</p> <chem>CN(C)CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3n[nH]c4c3cnc2c4c5ccc(N)cc5)</chem>

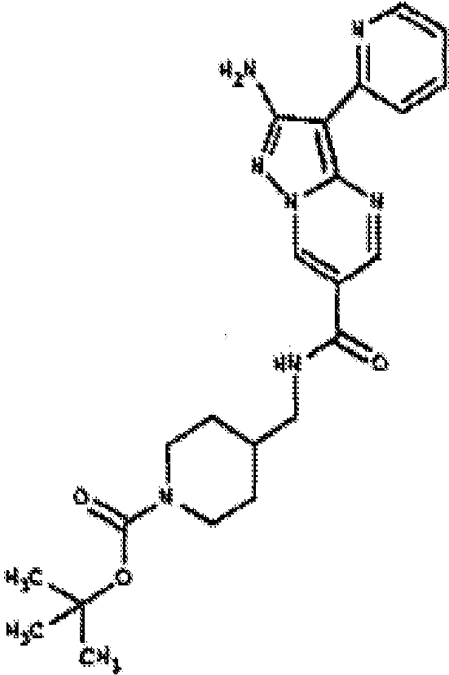
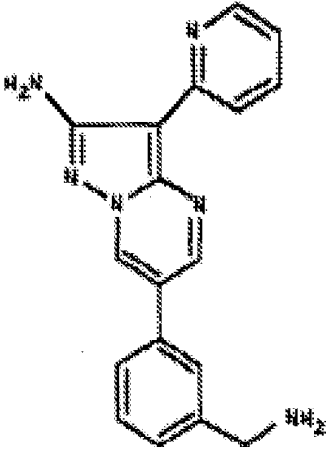
Comp. n° (V-)	Composto
191	 <p>Chemical structure of compound 191: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(4-(dimethylamino)phenyl)phenyl group at position 5.</p> <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5C(=N)N)c6ccccc64</chem>
192	 <p>Chemical structure of compound 192: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(4-((2S,3S)-2-methyl-3-oxobutanoate)benzyl)phenyl group at position 5.</p> <chem>CC(C)C(=O)NCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5C(=N)N)c6ccccc64</chem>

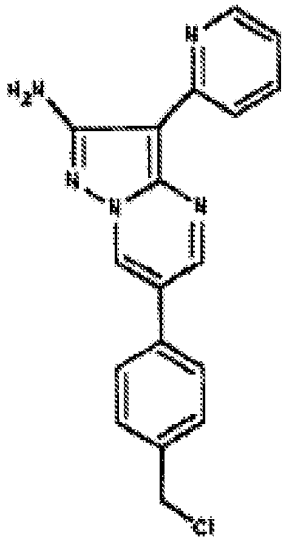
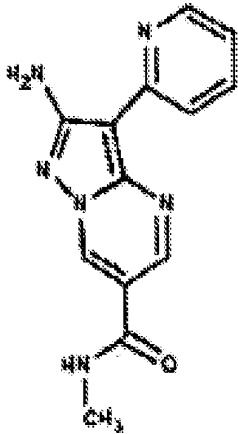
Comp. n° (V-)	Composto
193	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(C=O)ccc3n2-c4ccccc4n</chem>
194	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(CO)ccc3n2-c4ccccc4n</chem>

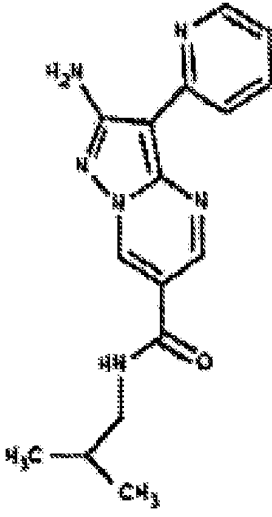
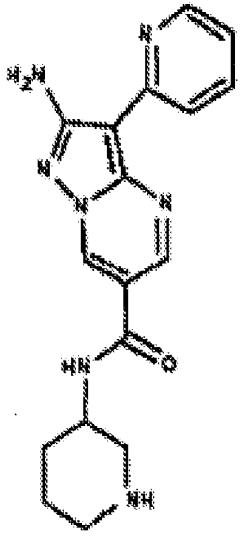
Comp. n° (V-)	Composto
195	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc13)C4=CC=C(C=C4)CN</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc13)C4=CC=C(C=C4)C#N</chem>

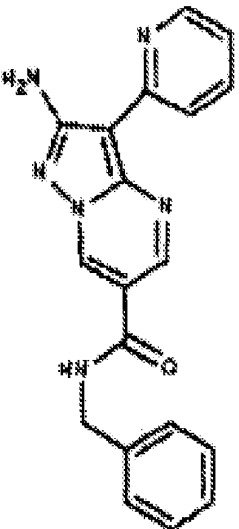
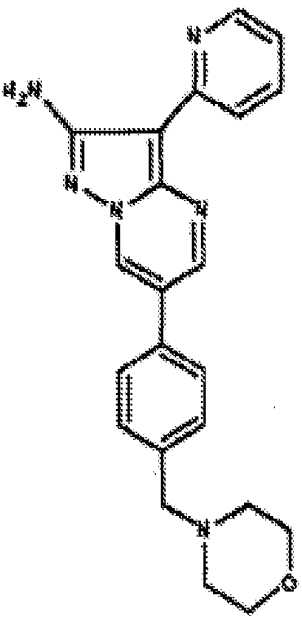
Comp. n° (V-)	Composto
197	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccn3c2)c4ccc(cc4)C#N</chem>
198	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccn3c2)c4cc(ccc4)C(=O)NCCc5ccccc5</chem>

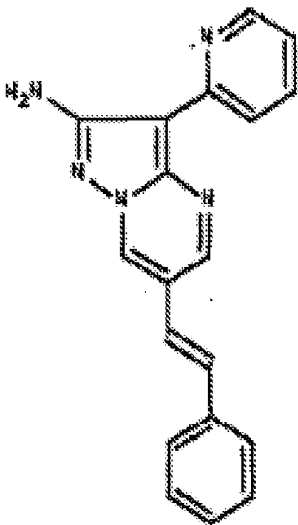
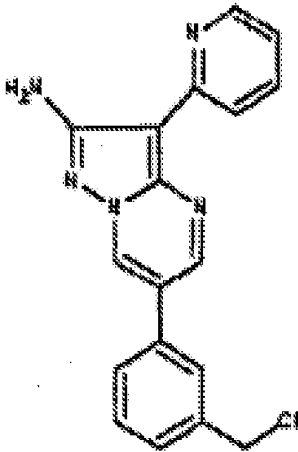
Comp. n ^o (V-)	Composto
199	
200	

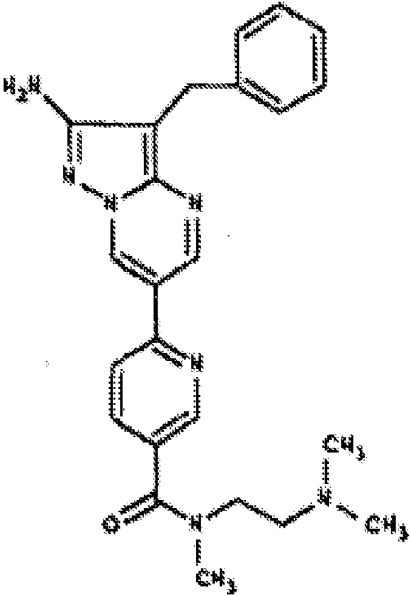
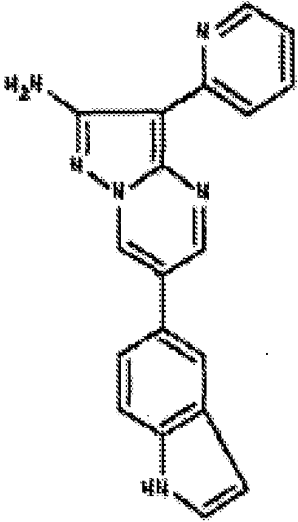
Comp. n° (V-)	Composto
201	 <p>Chemical structure of compound 201: A complex molecule featuring a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core is substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl group at position 6. The tert-butyl group is represented as a central carbon atom bonded to three methyl groups (CH₃).</p>
202	 <p>Chemical structure of compound 202: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(benzylamino)phenyl group at position 6. The benzylamino group is represented as a benzene ring attached to a CH₂NH₂ group.</p>

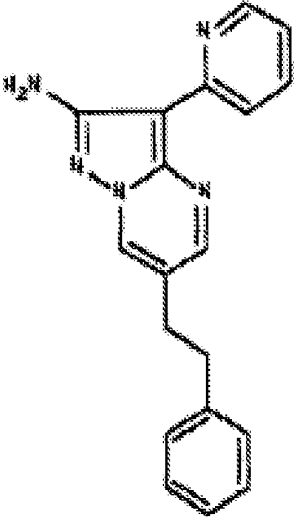
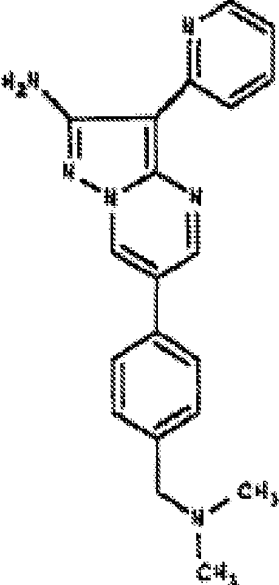
Comp. n° (V-)	Composto
203	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(Cc3ccccc3)nc2C4=CC=C(C=C4)CCl</chem>
204	 <chem>CNC(=O)c1cc2c(c1)nc(N)nc2C3=CC=CC=N3</chem>

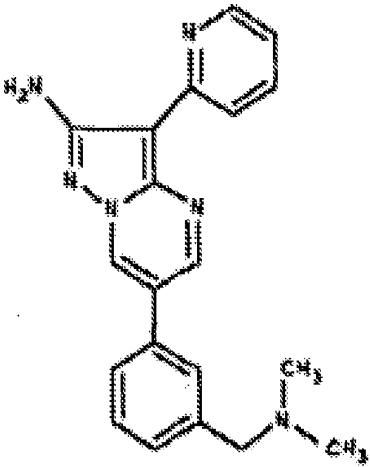
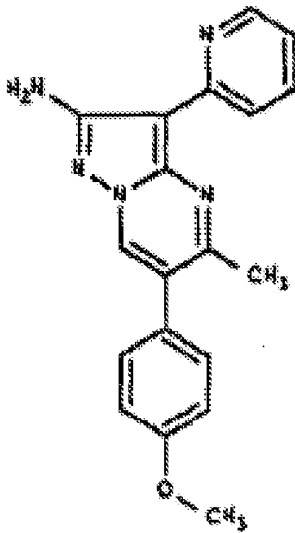
Comp. n° (V-)	Composto
205	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)C(=O)N[C@H](C)C</chem>
206	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)C(=O)Nc4ccncc4</chem>

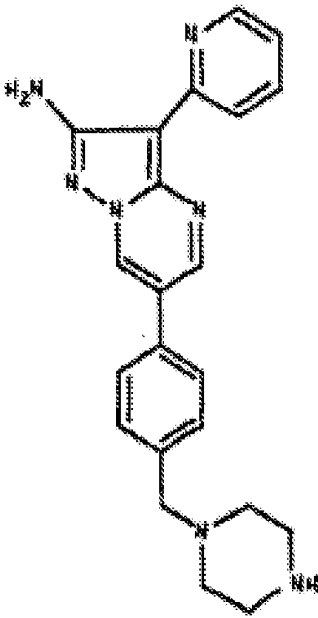
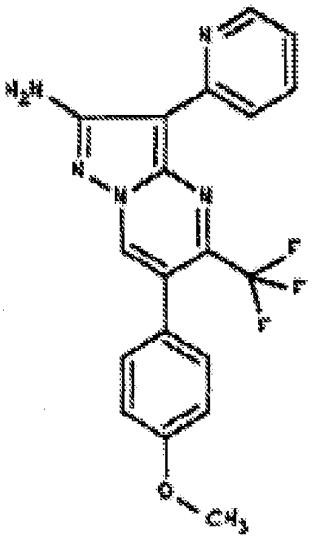
Comp. n° (V-)	Composto
207	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc13)C(=O)NCc4ccccc4</chem>
208	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccccc13)c4ccccc4CN5CCOCC5</chem>

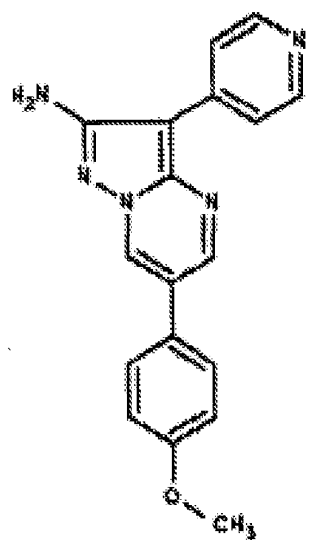
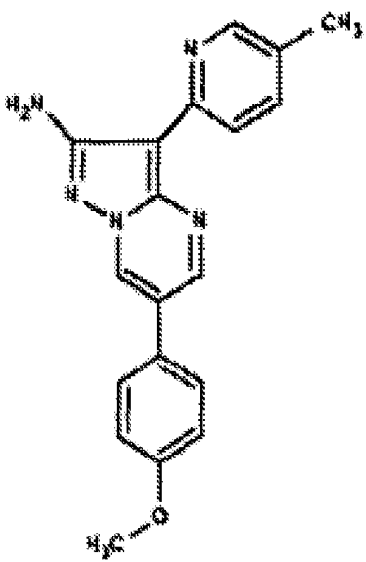
Comp. n ^o (V-)	Composto
209	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2C/C=C/c4ccccc4</chem>
210	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2c4ccccc4CCl</chem>

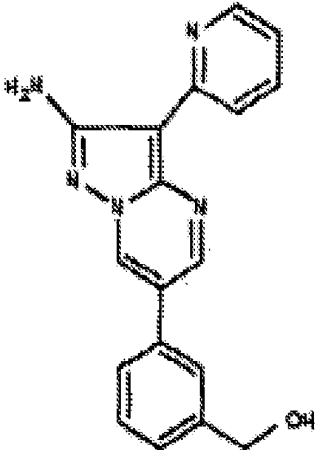
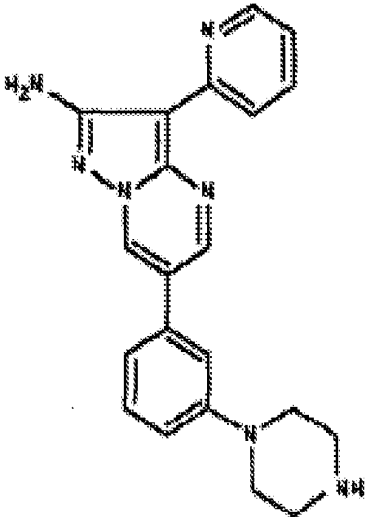
Comp. n° (V-)	Composto
211	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1Cc3ccccc3)cc4ccn(C)cc4</chem>
212	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccccc3)cc4c5cc[nH]c5cc4</chem>

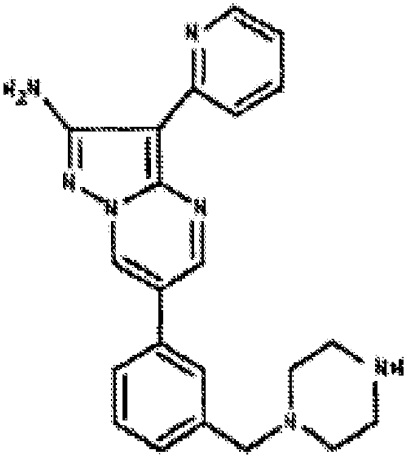
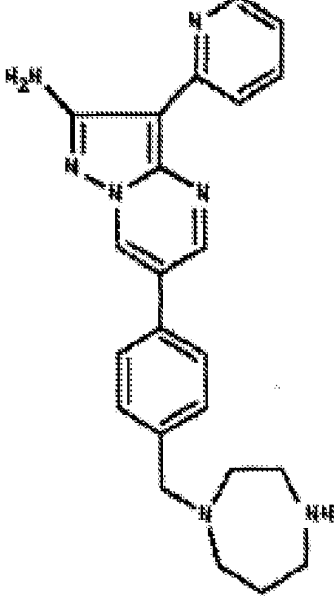
Comp. n° (V-)	Composto
213	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)CCc3ccccc3</chem>
214	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)CNC3=CC=C(C=C3)N(C)C</chem>

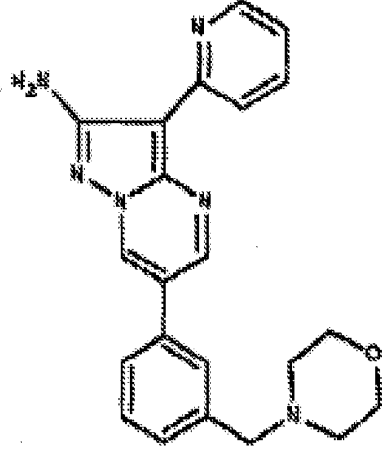
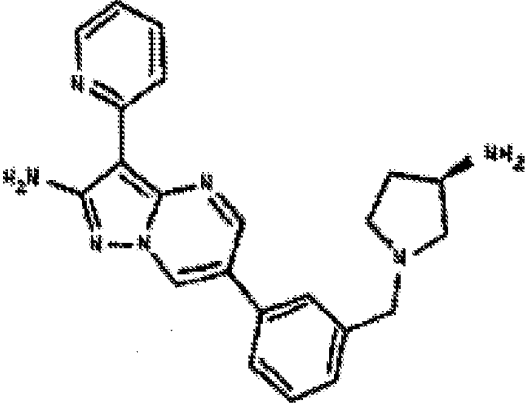
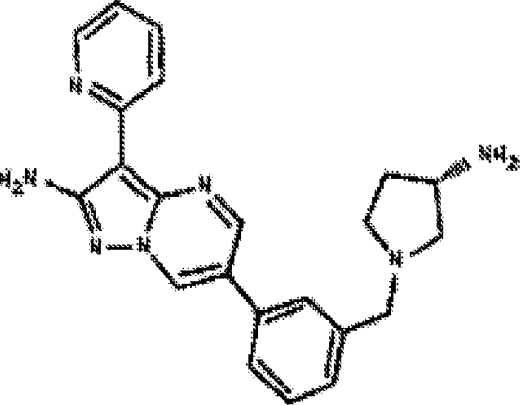
Comp. n° (V-)	Composto
215	
216	

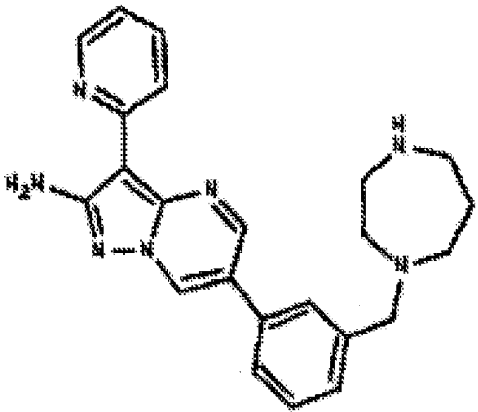
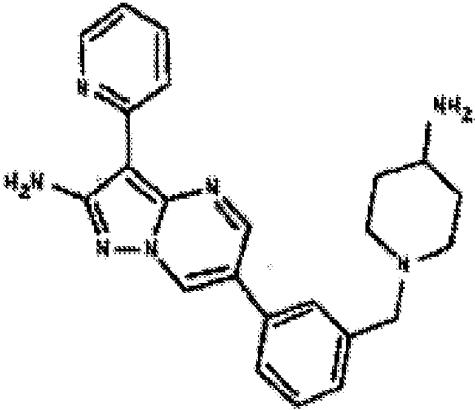
Comp. n° (V-)	Composto
217	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N4CCNCC4)cc2c5cnc(C6=CC=CC=C6N)cn5</chem>
218	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CNC3=C(N2)N=CN3C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5)c6c(F)(F)F</chem>

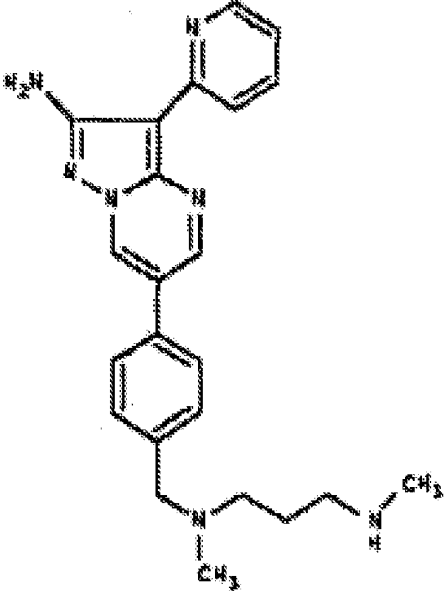
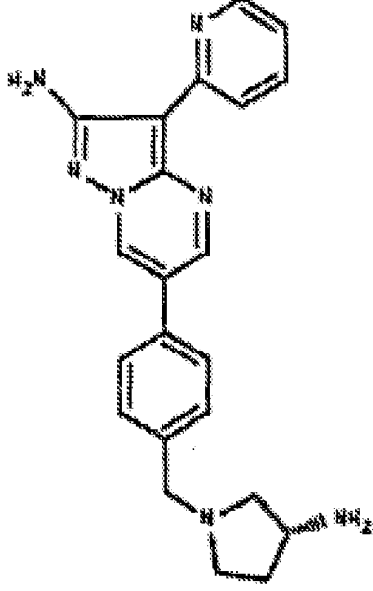
Comp. n° (V-)	Composto
219	 <chem>Cc1nc2c(c1)c3ccccc3c4cc(OC)ccc4n2c5ccncc5</chem>
220	 <chem>Cc1cc2c(c1)c3ccccc3c4cc(OC)ccc4n2c5ccncc5C</chem>

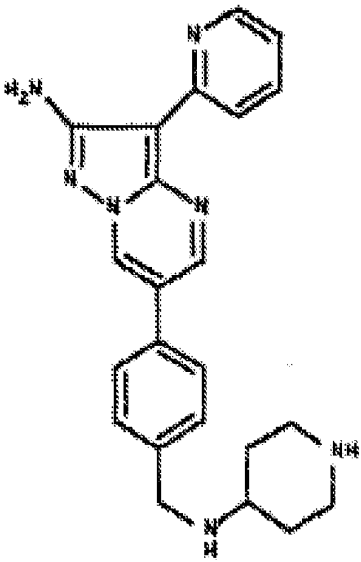
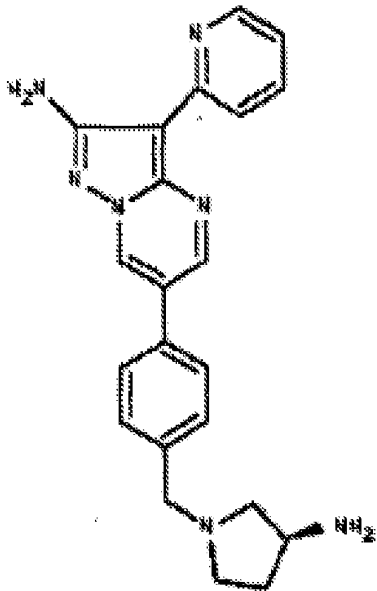
Comp. n° (V-)	Composto
221	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2)C3=CC=C(C=C3)CCO</chem>
222	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2)C3=CC=C(C=C3)CN4CCCCC4</chem>

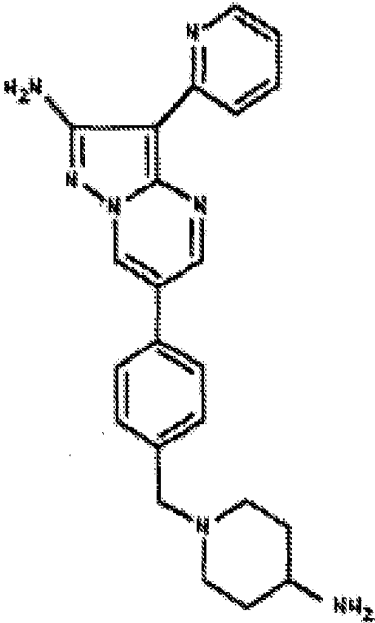
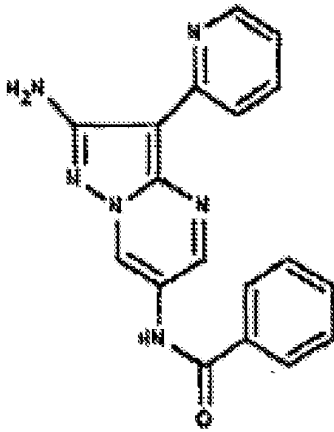
Comp. n° (V-)	Composto
223	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=N3c4ccc(cc4)CCN5CCCCC5</chem>
224	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=N3c4ccc(cc4)CCN5CCCCC5</chem>

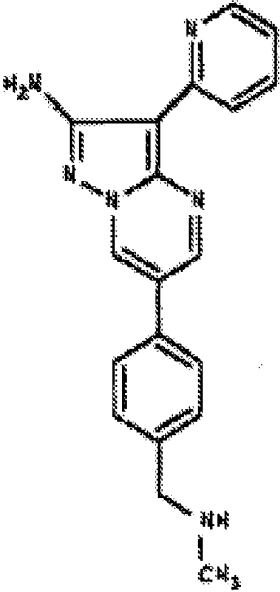
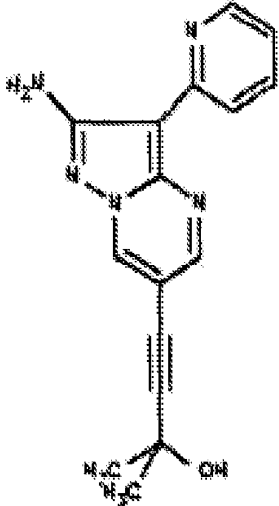
Comp. n° (V-)	Composto
225	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCOCC4)c5ccc(cc5)C6=CC=CC=C6N=C6</chem>
226	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCOCC4)c5ccc(cc5)C6=CC=CC=C6N=C6</chem>
227	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCOCC4)c5ccc(cc5)C6=CC=CC=C6N=C6</chem>

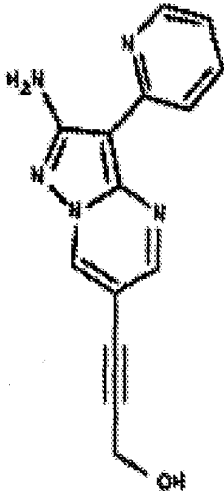
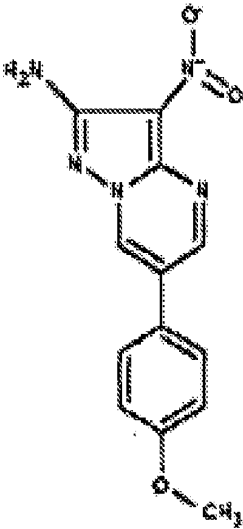
Comp. n° (V-)	Composto
228	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCCCC4)c5ccccc5N6CCCCC6</chem>
229	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N4CCCC4)c5ccccc5N6CCCC6</chem>

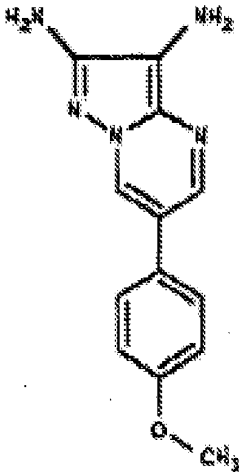
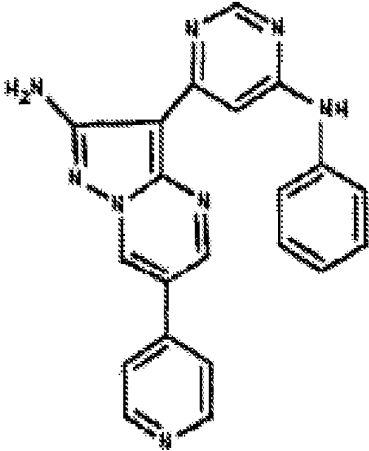
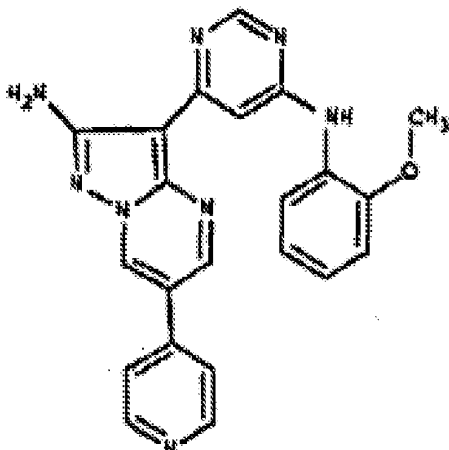
Comp. n ^o (V-)	Composto
230	 <p>Chemical structure of compound 230: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position of the pyrimidine ring is substituted with a 4-(4-(N-methyl-N-(3-aminopropyl)propyl)benzyl)phenyl group. The 7-position of the pyrazole ring is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>
231	 <p>Chemical structure of compound 231: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 4-position of the pyrimidine ring is substituted with a 4-(4-(N-(aminomethyl)cyclopentylmethyl)benzyl)phenyl group. The 7-position of the pyrazole ring is substituted with a 2-aminophenyl group.</p>

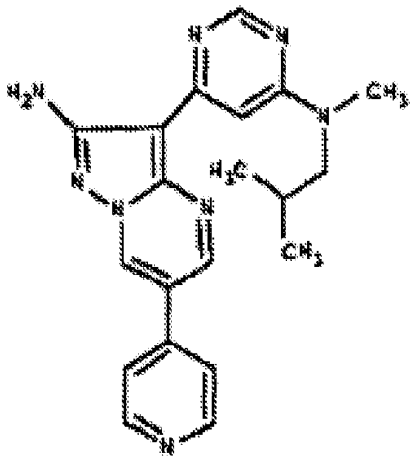
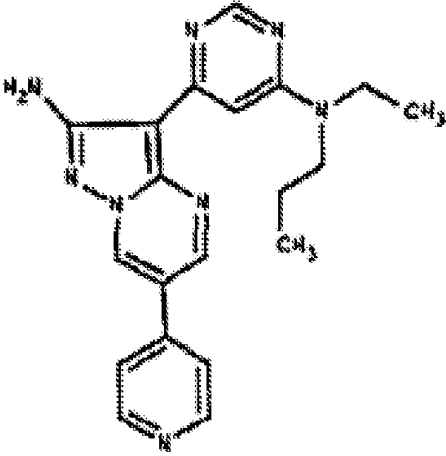
Comp. n° (V-)	Composto
232	 <p>Chemical structure of compound 232: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7, a 4-(4-(4-(4-aminocyclohexyl)butyl)phenyl)phenyl group at position 4, and a 4-pyridyl group at position 5.</p>
233	 <p>Chemical structure of compound 233: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7, a 4-(4-(4-(4-aminopiperidin-1-yl)butyl)phenyl)phenyl group at position 4, and a 4-pyridyl group at position 5.</p>

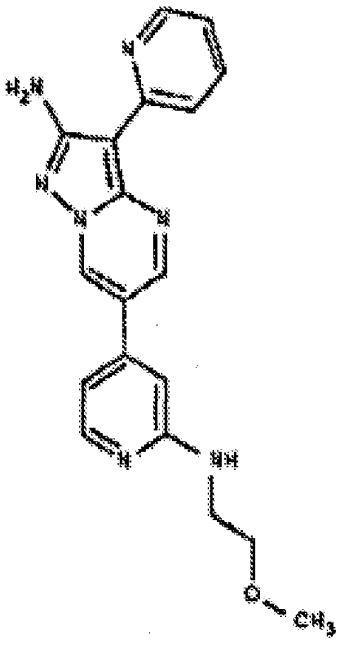
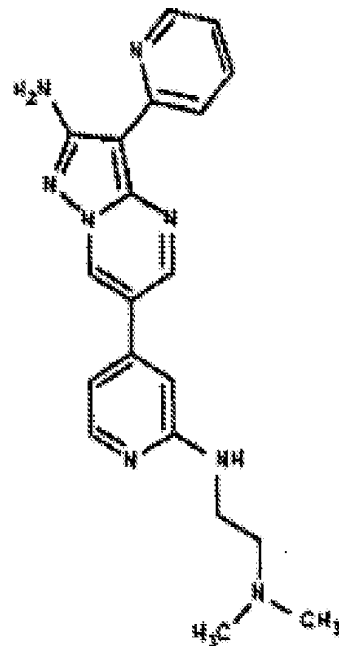
Comp. n° (V-)	Composto
234	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c1ccc(cc1)CN3CCCCC3N</chem>
235	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c1cc(NC(=O)Cc4ccccc4)nc1</chem>

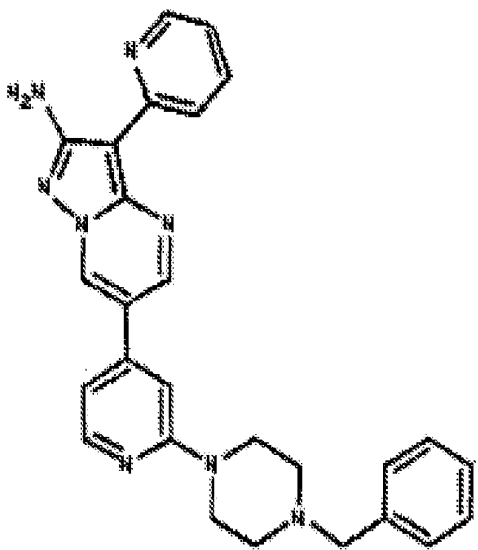
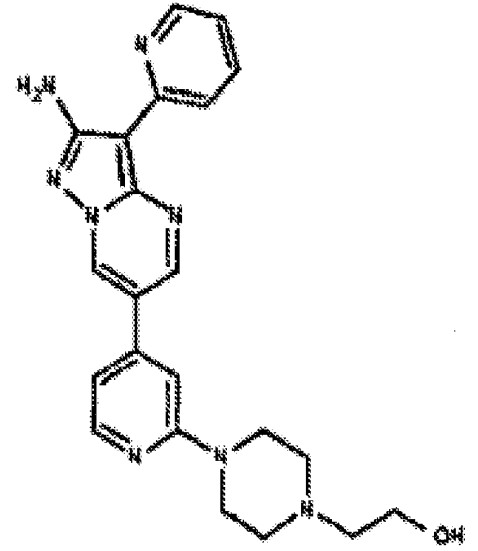
Comp. n ^o (V-)	Composto
236	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)C4=CC=C(C=C4)CN</chem>
237	 <chem>CC(C)(O)C#CC5=CC=C(C=C5)c6nc7c(ncn7c6c8ccccc8n)N</chem>

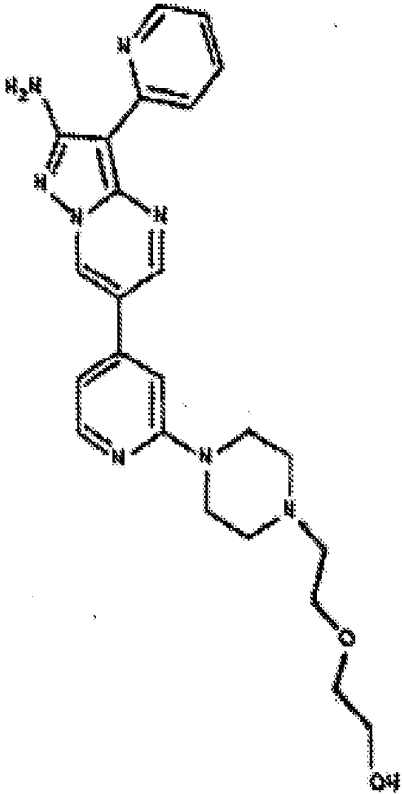
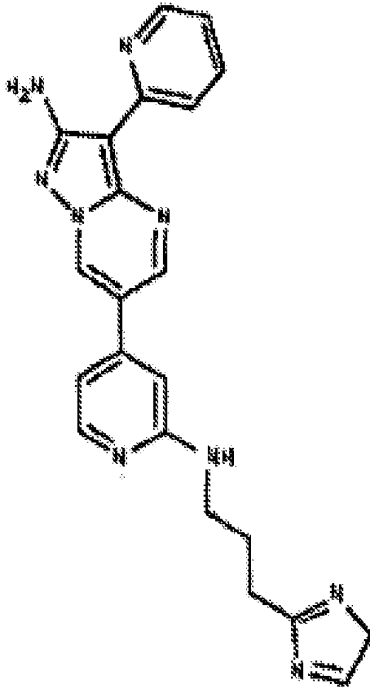
Comp. n° (V-)	Composto
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CCO</chem>
239	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C(=O)N([O-])[O-]c3ccc(OC)cc3</chem>

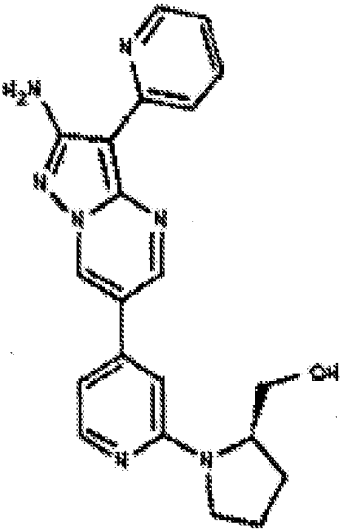
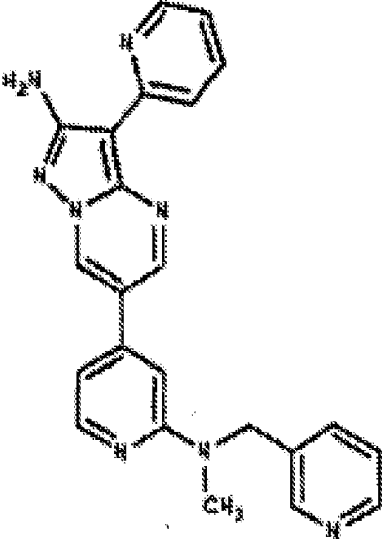
Comp. n° (V-)	Composto
240	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>
241	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)C3=CC=CC=C3c4ccccc4Nc5ccccc5</chem>
242	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)cc(cc2)C3=CC=CC=C3c4ccccc4NOCc5ccccc5</chem>

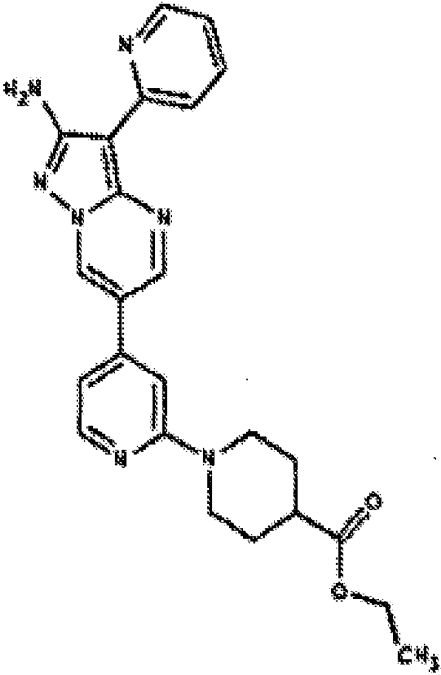
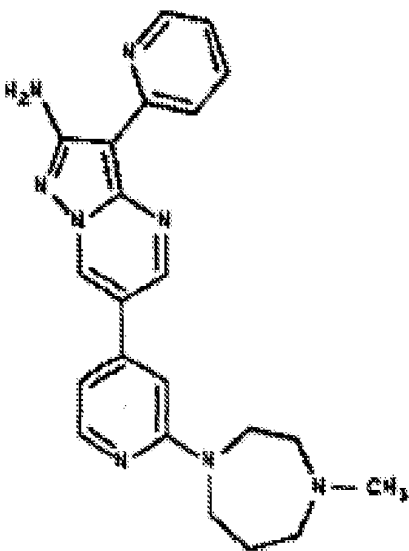
Comp. n° (V-)	Composto
243	 <p>Chemical structure of compound 243: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-pyridyl group at position 7, an amino group at position 5, and a 2-methyl-2-(methylamino)ethyl group at position 4. The pyrimidine ring is fused to the pyrazole ring, and the pyridine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position.</p>
244	 <p>Chemical structure of compound 244: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-pyridyl group at position 7, an amino group at position 5, and a 2-(ethylamino)ethyl group at position 4. The pyrimidine ring is fused to the pyrazole ring, and the pyridine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position.</p>

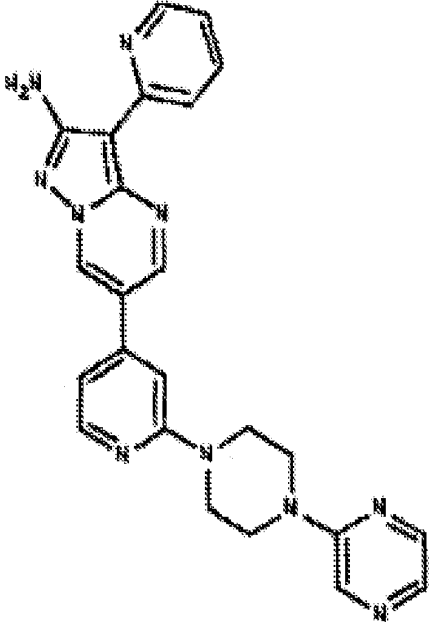
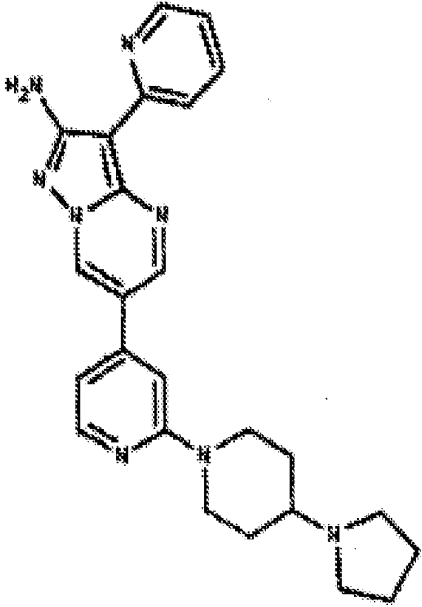
Comp. n ^o (V-)	Composto
245	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NCCCOC)ccn3n2</chem>
246	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(NC(C)C)ccn3n2</chem>

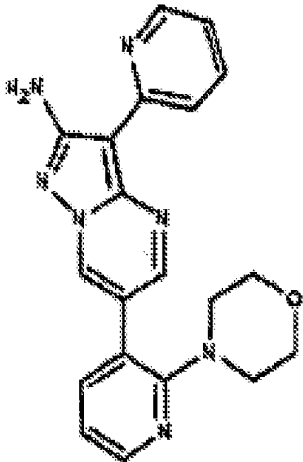
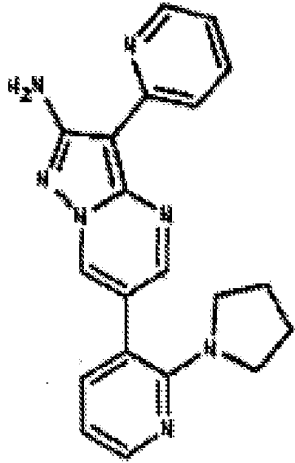
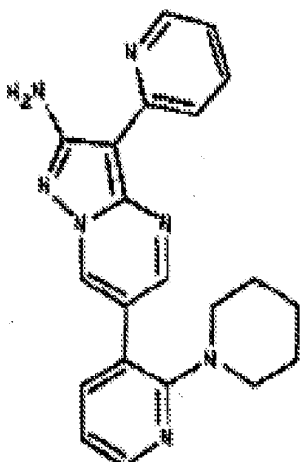
Comp. n° (V-)	Composto
247	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)c4ccccc4c5ccn(c5c6ccccc6N7CCCN(C7)Cc8ccccc8)nn6</chem>
248	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)c4ccccc4c5ccn(c5c6ccccc6N7CCCN(C7)CCO)nn6</chem>

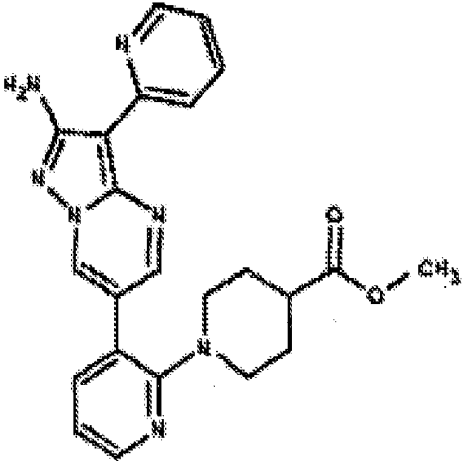
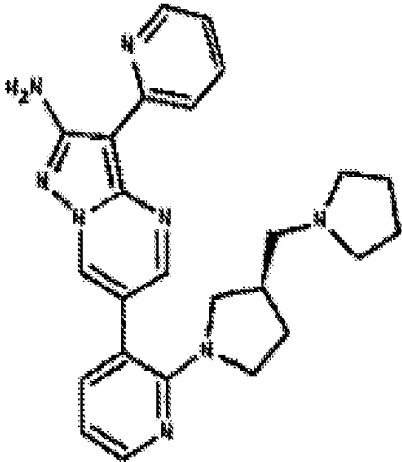
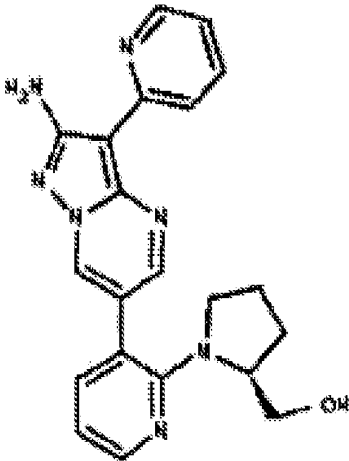
Comp. n° (V-)	Composto
249	 <p>Chemical structure of compound 249: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)piperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(NC3CCN(CC3)CCOCCO)cc1)ccc4ccncc4</chem>
250	 <p>Chemical structure of compound 250: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3 and a 4-(4-(2-(2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino)phenyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(NC3CCN3)cc1)ccc4ccncc4</chem>

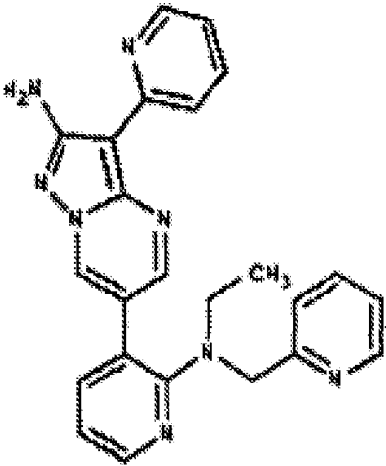
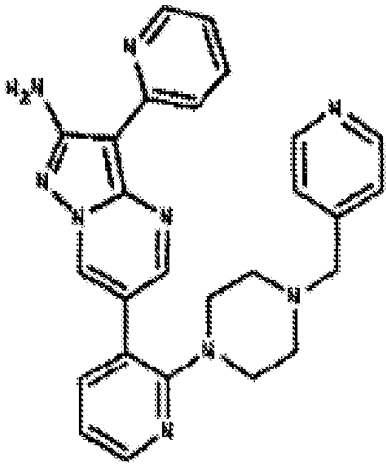
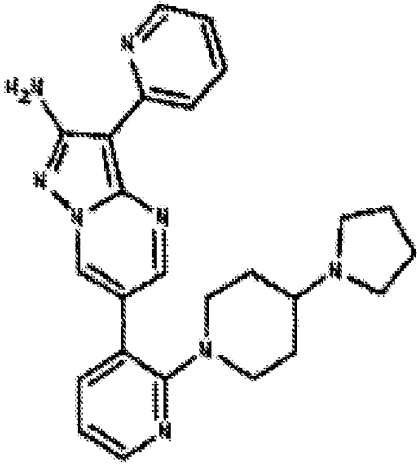
Comp. n° (V-)	Composto
251	 <p>Chemical structure of compound 251: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (NH_2) and a 2-pyridyl group. At position 6, there is a 4-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl group.</p>
252	 <p>Chemical structure of compound 252: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (NH_2) and a 2-pyridyl group. At position 6, there is a 4-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridin-2-yl group.</p>

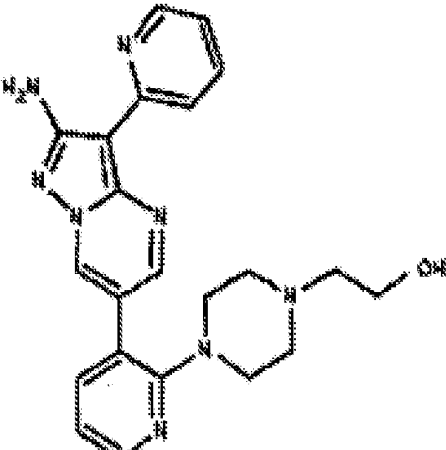
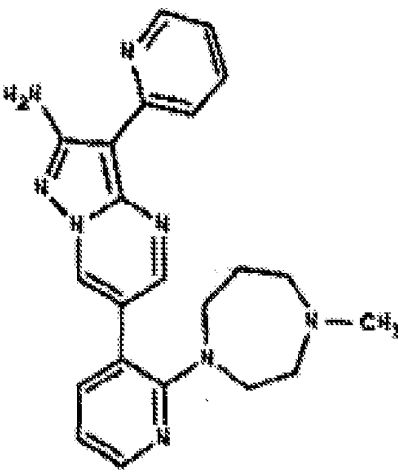
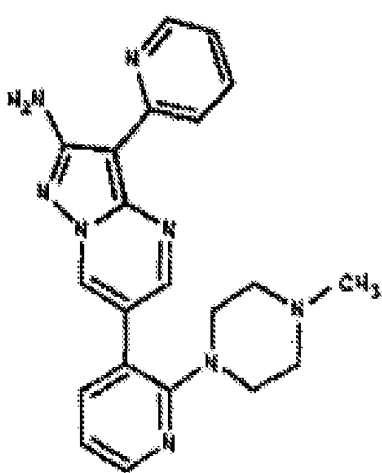
Comp. n° (V-)	Composto
253	 <p>Chemical structure of compound 253: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c6ccccc6N</chem>
254	 <p>Chemical structure of compound 254: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c6ccccc6N</chem>

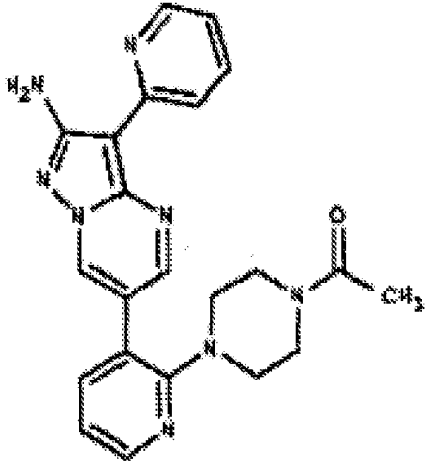
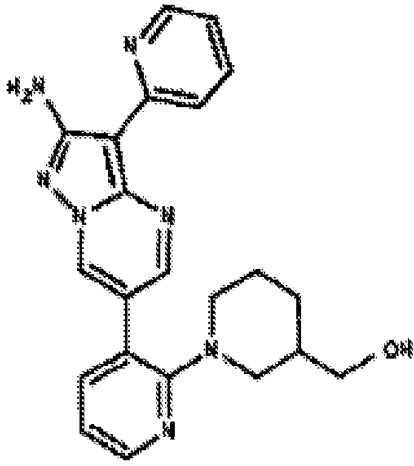
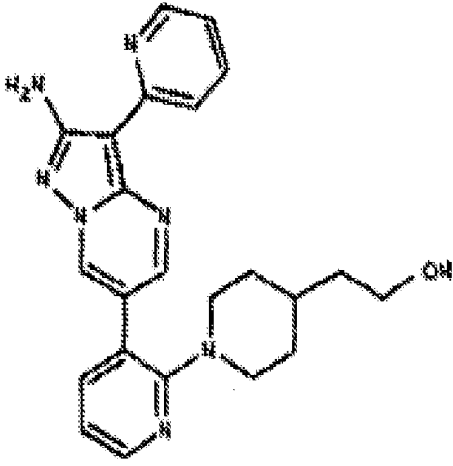
Comp. n° (V-)	Composto
255	 <p>Chemical structure of compound 255: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccc(cc4)N5CCN(CC5)c6ccnc6</chem>
256	 <p>Chemical structure of compound 256: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 2 and a 4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccc3n2)-c4ccc(cc4)N5CCN(CC5)C6CCCN6</chem>

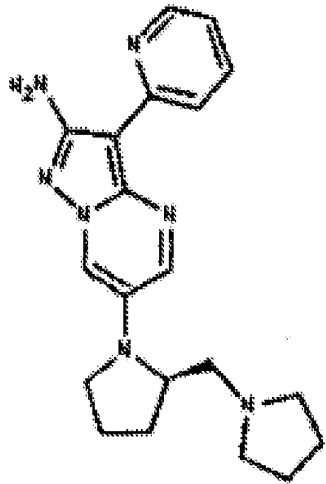
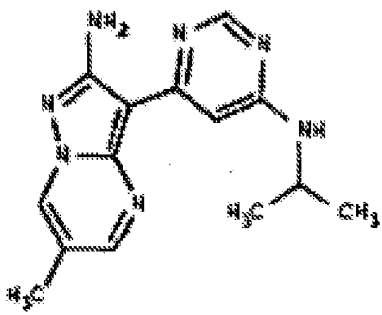
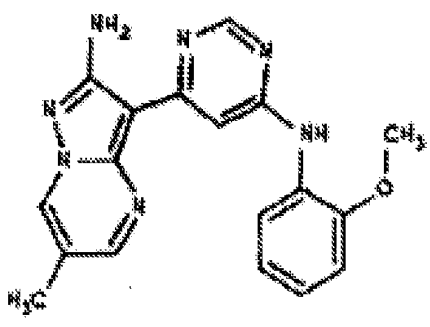
Comp. n° (V-)	Composto
257	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4c5ccccc5n4</chem>
258	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4c5ccccc5n4</chem>
259	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4c5ccccc5n4</chem>

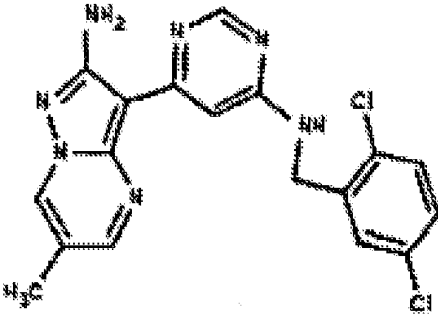
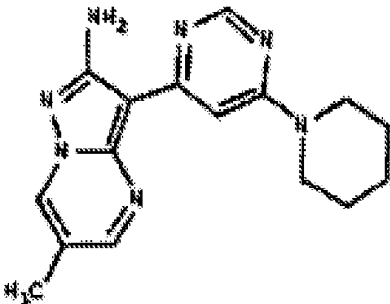
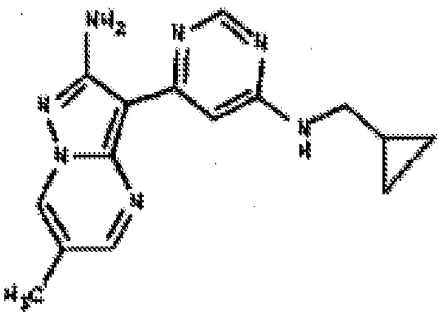
Comp. n° (V-)	Composto
260	 <chem>COC(=O)C1CCN(C1)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn35)C(=N)Nc6ccccc6n4</chem>
261	 <chem>C1CCN(C1)Cc2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn35)C(=N)Nc6ccccc6n4N1CCCC1</chem>
262	 <chem>OC[C@H]1CCN(C1)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn35)C(=N)Nc6ccccc6n4</chem>

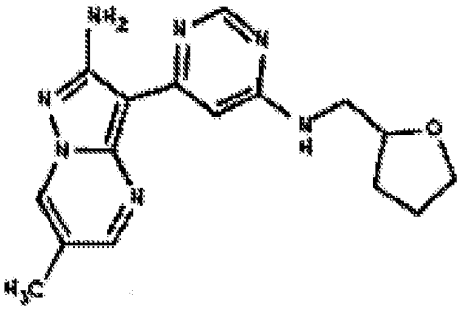
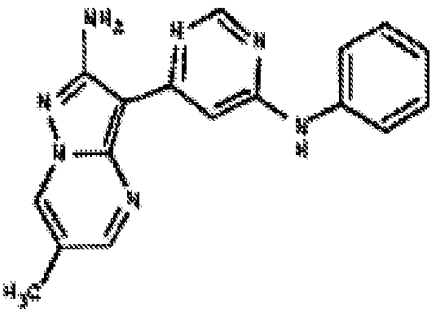
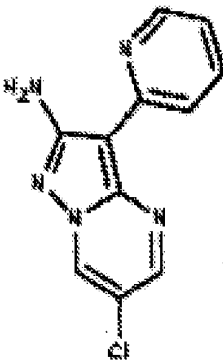
Comp. n ^o (V-)	Composto
263	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2c4ccncc4N5CCN(CC5c6ccncc6)Cc7ccncc7</chem>
264	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2c4ccncc4N5CCN(CC5c6ccncc6)Cc7ccncc7</chem>
265	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3)cc2c4ccncc4N5CCN(CC5c6ccncc6)N7CCCC7</chem>

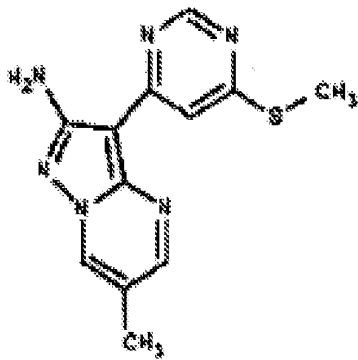
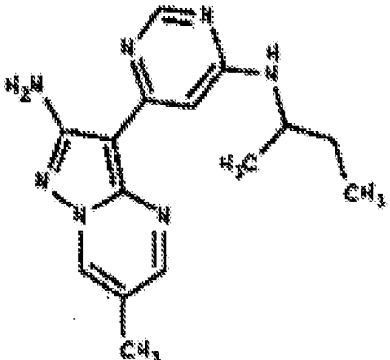
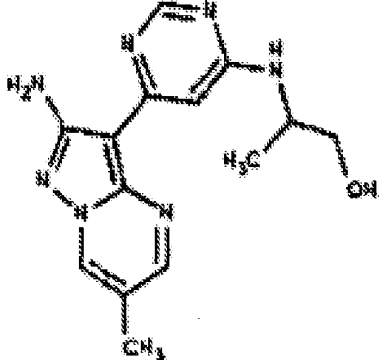
Comp. n° (V-)	Composto
266	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=C3N4CCCN(CC4)CO</chem>
267	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=C3N4CCN(C)CC4</chem>
268	 <chem>CN1CCN(C1)c2cnc3c(n2)C(=N)C(=N3)c4cccnc4</chem>

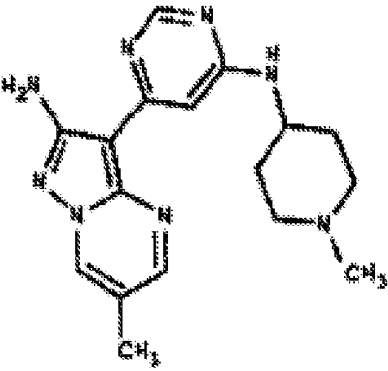
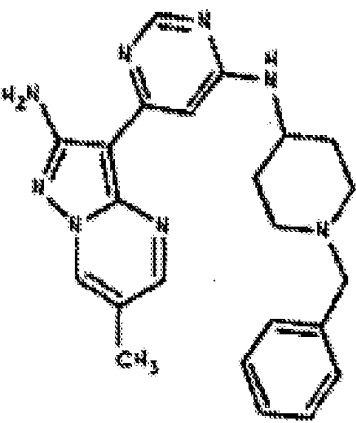
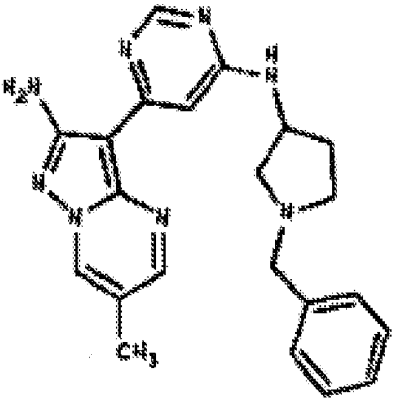
Comp. n° (V-)	Composto
269	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1c2cc3c(nc4ccccc4n3)c5ccccc5n2)C6=CC=CC=N6</chem>
270	 <chem>OCN1CCN(CC1c2cc3c(nc4ccccc4n3)c5ccccc5n2)C6=CC=CC=N6</chem>
271	 <chem>OCN1CCN(CC1c2cc3c(nc4ccccc4n3)c5ccccc5n2)C6=CC=CC=N6</chem>

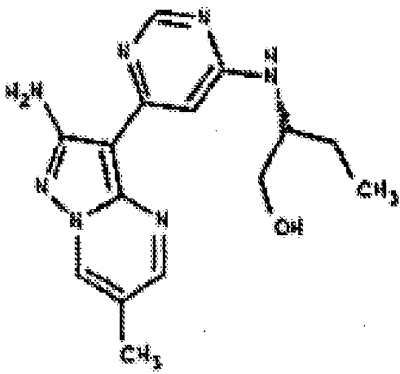
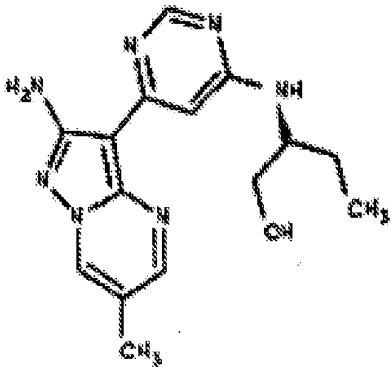
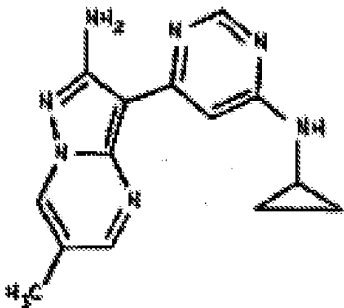
Comp. n° (V-)	Composto
272	 <chem>Nc1ccccc1-c2nc3c(ncn3c2)C=C(N4CCCC4CC5CCCC5)n4</chem>
273	 <chem>Cc1cc(C)nc(N)c1-c2nc3c(ncn3c2)C=C(N4CCCC4)C5=CC=CC=C5N</chem>
274	 <chem>COc1ccccc1Nc2nc3c(ncn3c2)C=C(N4CCCC4)C5=CC=CC=C5N</chem>

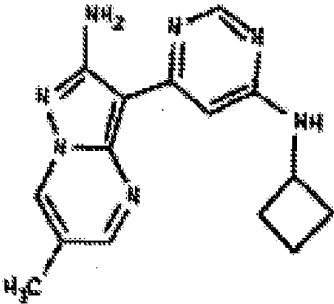
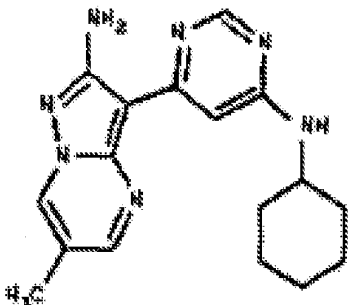
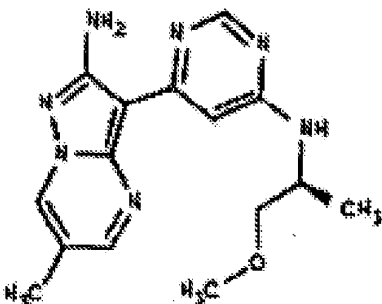
Comp. n° (V-)	Composto
275	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C=C(NC=C4C=CC(=C4)N)N</chem>
276	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C=C(NC4CCCCC4)N</chem>
277	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C=C(NC=C4C=CC4)N</chem>

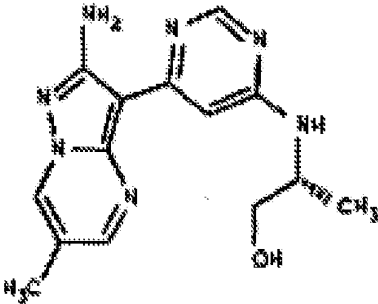
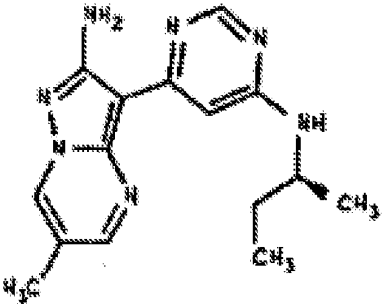
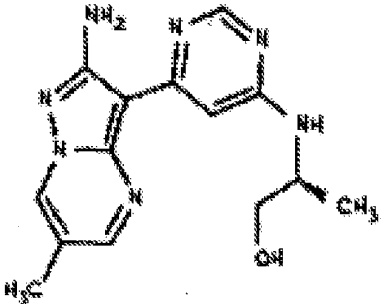
Comp. n° (V-)	Composto
278	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C)nc3cc(C)ncn3c1-c1ccncc1NCc2ccoc2</chem>
279	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C)nc3cc(C)ncn3c1-c1ccncc1Nc2ccccc2</chem>
280	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C)nc3cc(Cl)ncn3c1-c1ccsc1</chem>

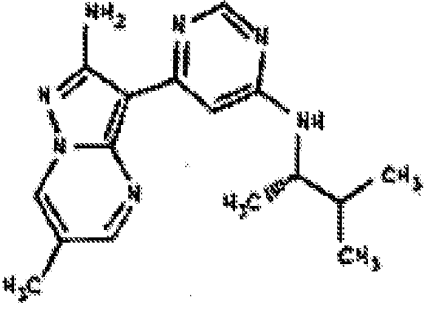
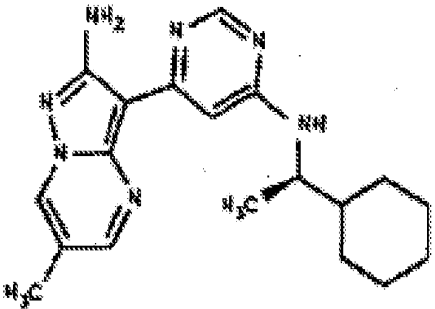
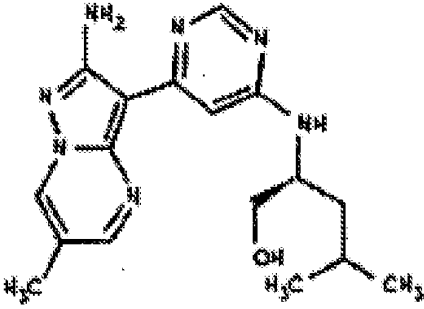
Comp. n° (V-)	Composto
281	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=C4C=CC(=S)C=C4</chem>
282	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=C4C=CC(=N)C(NC(C)C)=4</chem>
283	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(N)=C4C=CC(=N)C(NC(C)C)=4</chem>

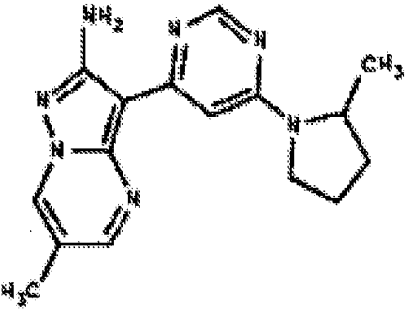
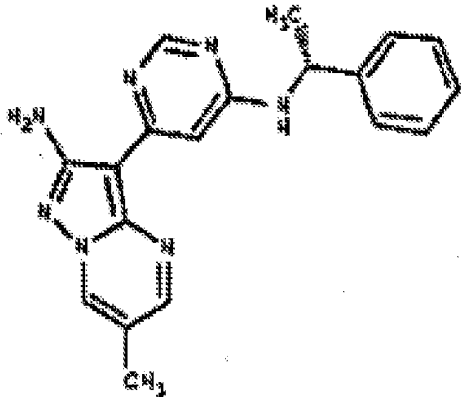
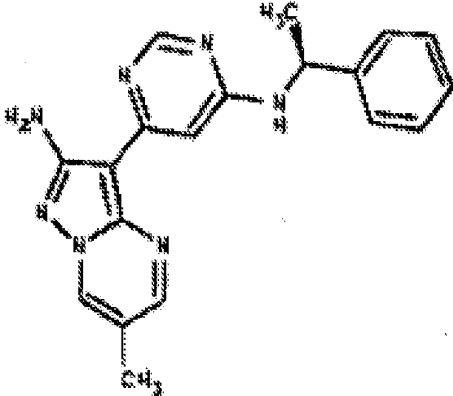
Comp. n° (V-)	Composto
284	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C4=CN=CN=C4N5CCN(C)CC5</chem>
285	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C4=CN=CN=C4N5CCN(CC6=CC=CC=C6)CC5</chem>
286	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C4=CN=CN=C4N5CCN(CC6=CC=CC=C6)C5</chem>

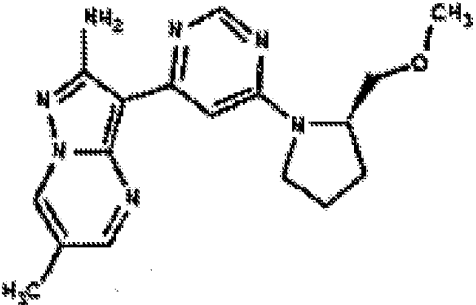
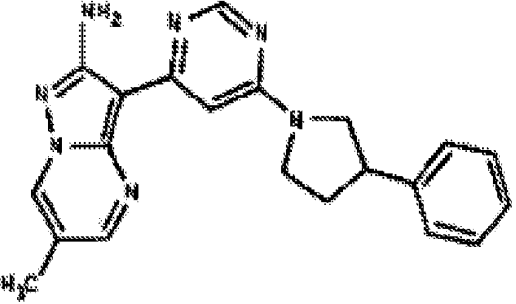
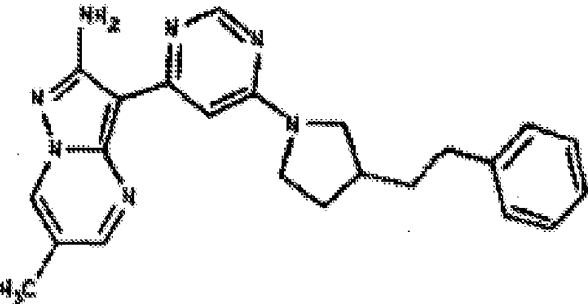
Comp. n° (V-)	Composto
287	
288	
289	

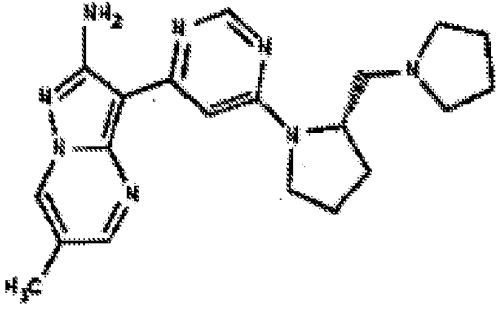
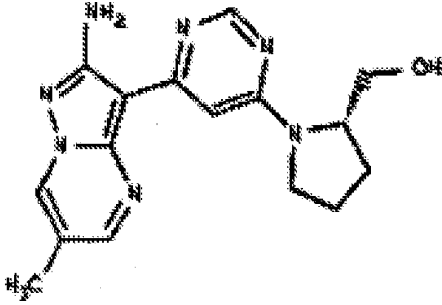
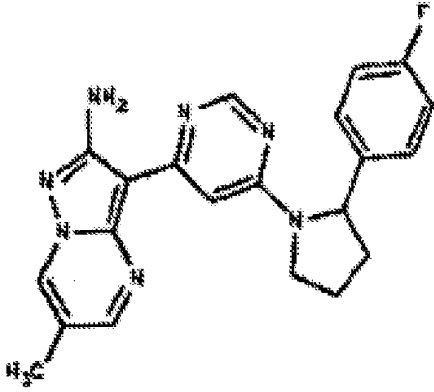
Comp. n° (V-)	Composto
290	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)N=C(N)C1=CN=C(NC4CCCC4)C5=NC=CC(=N5)</chem>
291	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)N=C(N)C1=CN=C(NC6CCCCC6)C5=NC=CC(=N5)</chem>
292	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)N=C(N)C1=CN=C(NC[C@H](C)OC)C5=NC=CC(=N5)</chem>

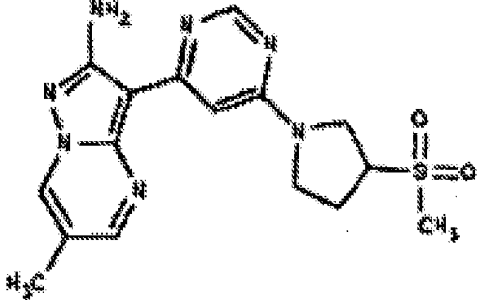
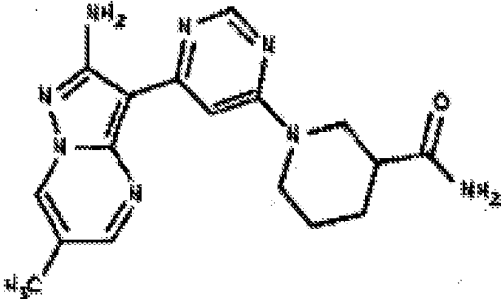
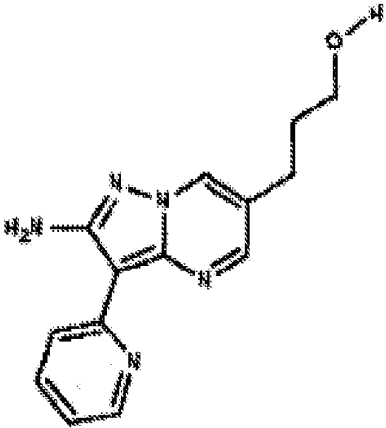
Comp. n ^o (V-)	Composto
293	
294	
295	

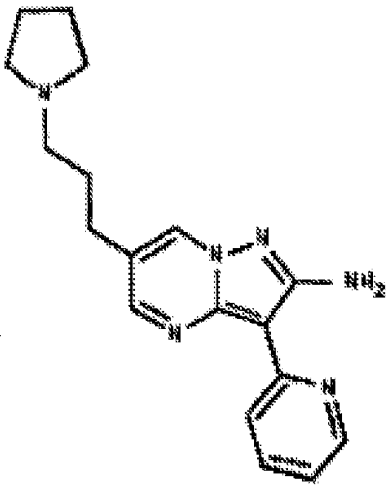
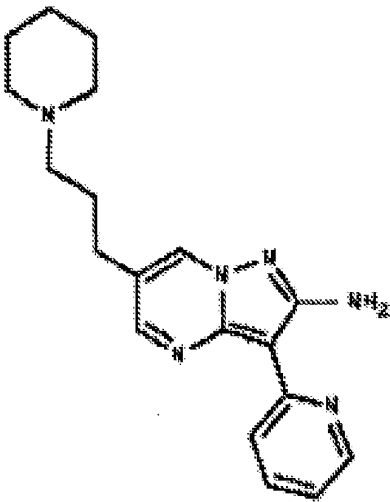
Comp. n° (V-)	Composto
296	 <chem>CC(C)CNC1=NC=CC=C1N=C2C=NC3=C(N)N=CN=C3C=C2C4=CC=CC=C4N</chem>
297	 <chem>C1CCCCC1CCNC2=NC=CC=C2N=C3C=NC4=C(N)N=CN=C4C=C3C5=CC=CC=C5N</chem>
298	 <chem>CC(C)C(O)CNC1=NC=CC=C1N=C2C=NC3=C(N)N=CN=C3C=C2C4=CC=CC=C4N</chem>

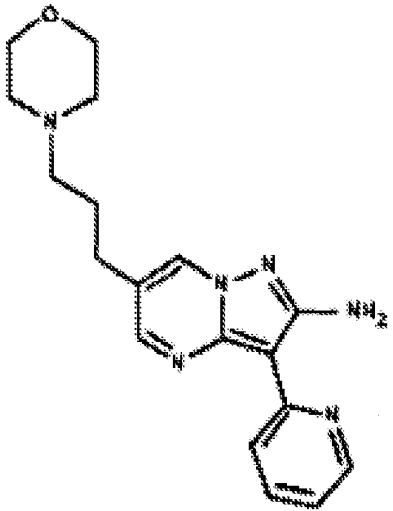
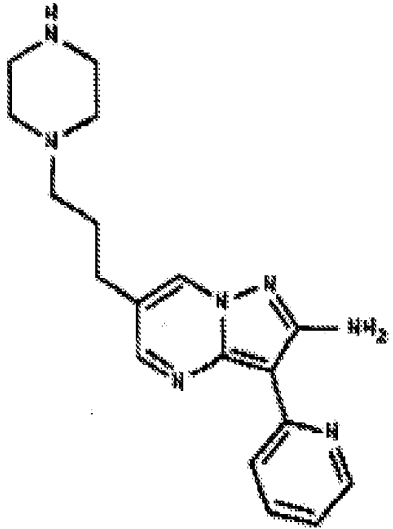
Comp. n ^o (V-)	Composto
299	 <chem>CN1C=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N4CCCC4</chem>
300	 <chem>CN1C=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3NC(N)Cc4ccccc4</chem>
301	 <chem>CN1C=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3NC(N)Cc4ccccc4C</chem>

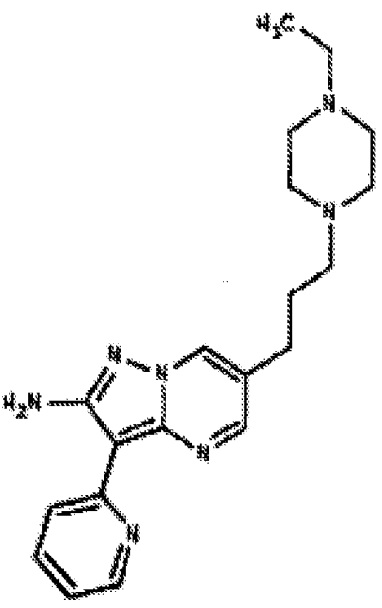
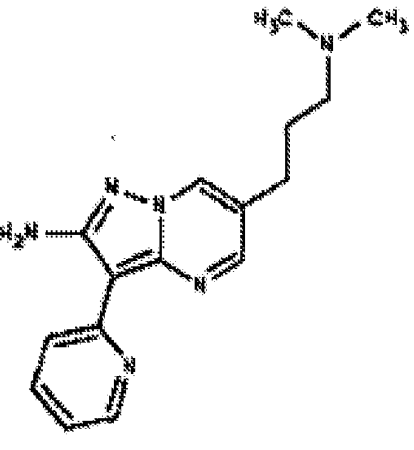
Comp. n° (V-)	Composto
302	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC(=C3)N(CCCOC)N4C=CN=C4</chem>
303	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC(=C3)N(CC1=CC=CC=C1)N4C=CN=C4</chem>
304	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC(=C3)N(CCC1=CC=CC=C1)N4C=CN=C4</chem>

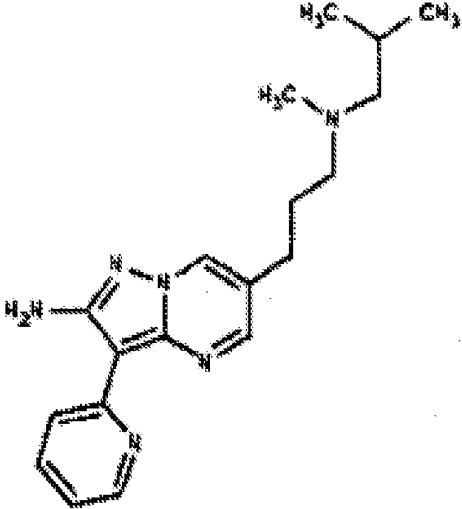
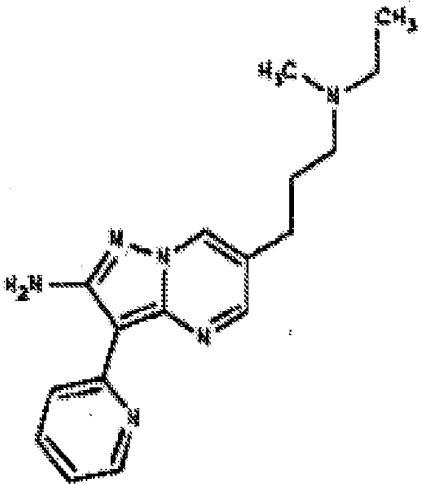
Comp. n° (V-)	Composto
305	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5N6CCCC6</chem>
306	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5CO</chem>
307	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(=N1)c4ccn(C4)N5C=CC5c6ccc(F)cc6</chem>

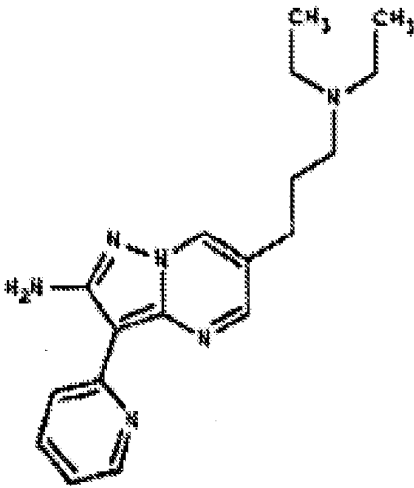
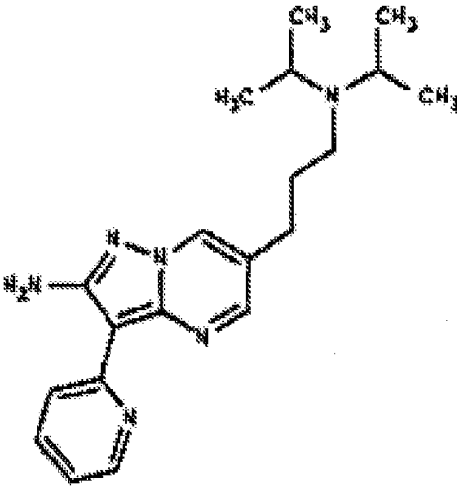
Comp. n ^o (V-)	Composto
308	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)c3ccnc3c4c5c(ncn45)C(=N)N</chem>
309	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)c3ccnc3c4c5c(ncn45)C(=N)N</chem>
310	 <chem>OCCCNc3ccnc3c4c5c(ncn45)C(=N)N</chem>

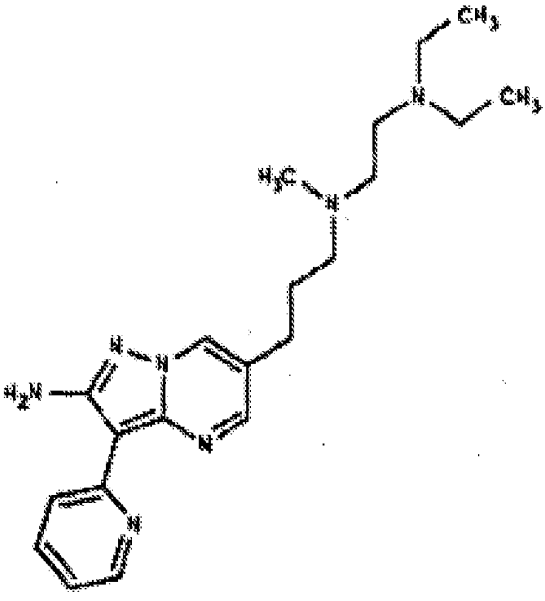
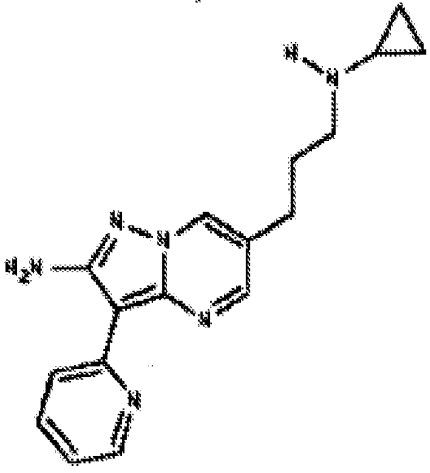
Comp. n° (V-)	Composto
311	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccncc3c1)C4=CC=CC=N4CCCN5CCCC5</chem>
312	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3ccncc3c1)C4=CC=CC=N4CCCN5CCCCC5</chem>

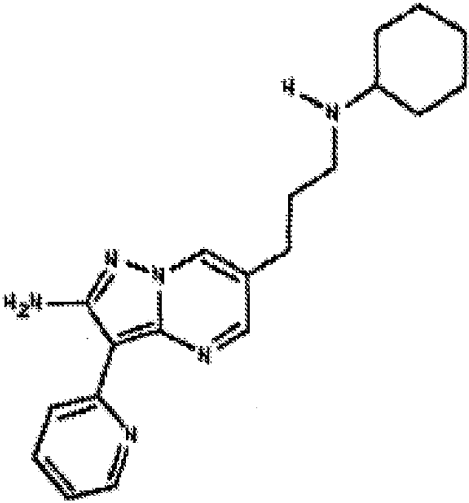
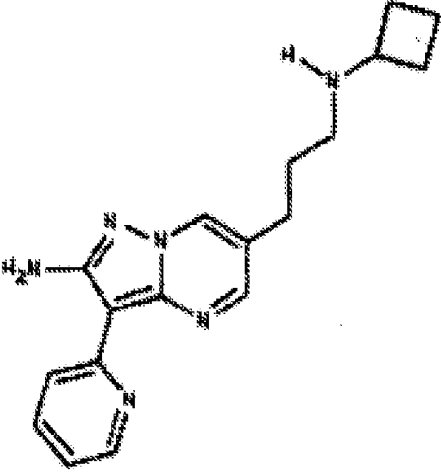
Comp. n° (V-)	Composto
313	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2C3=CC=CC=C3N4C=CC=CC=C4)CCCCN5CCOCC5</chem>
314	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2C3=CC=CC=C3N4C=CC=CC=C4)CCCCN5CCNCC5</chem>

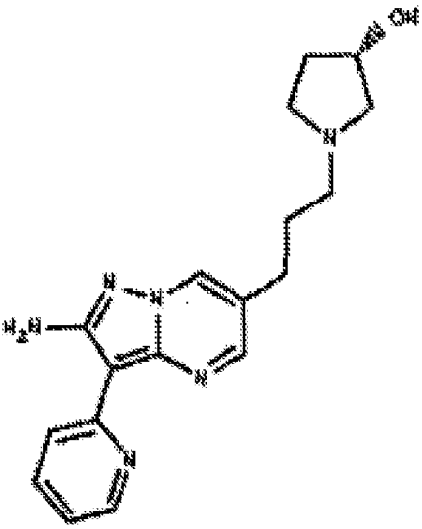
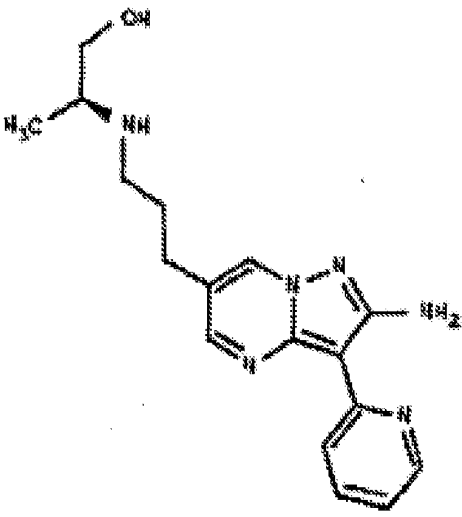
Comp. n° (V-)	Composto
315	 <chem>CNCCCC1=CN2C(=NC(=C2N1)C3=CC=CC=C3N)C4=CC=CC=C4N</chem>
316	 <chem>CN(C)CCCC1=CN2C(=NC(=C2N1)C3=CC=CC=C3N)C4=CC=CC=C4N</chem>

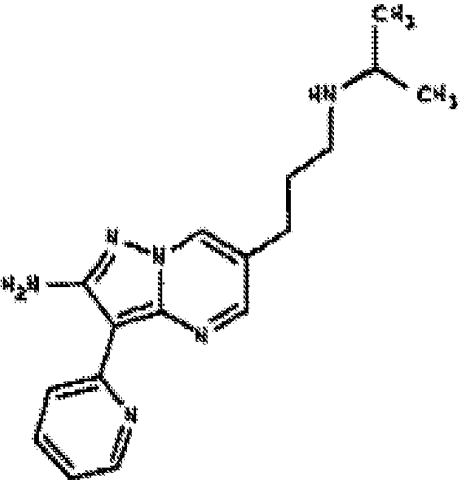
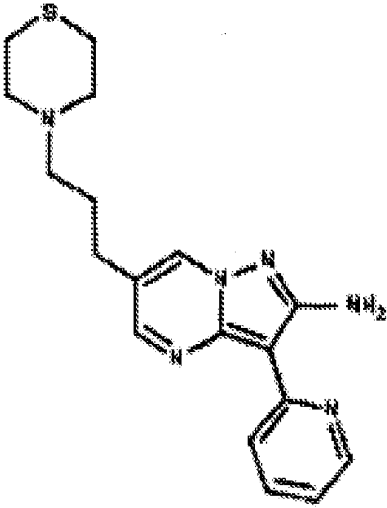
Comp. n° (V-)	Composto
317	 <chem>CC(C)CNCCCc1nc2c(c1)c(c[nH]2)c3ccncc3</chem>
318	 <chem>CNCCCc1nc2c(c1)c(c[nH]2)c3ccncc3</chem>

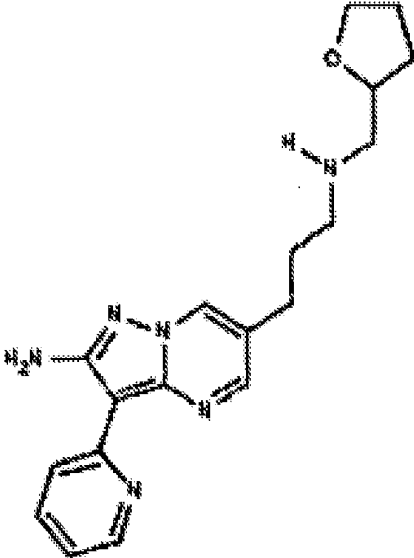
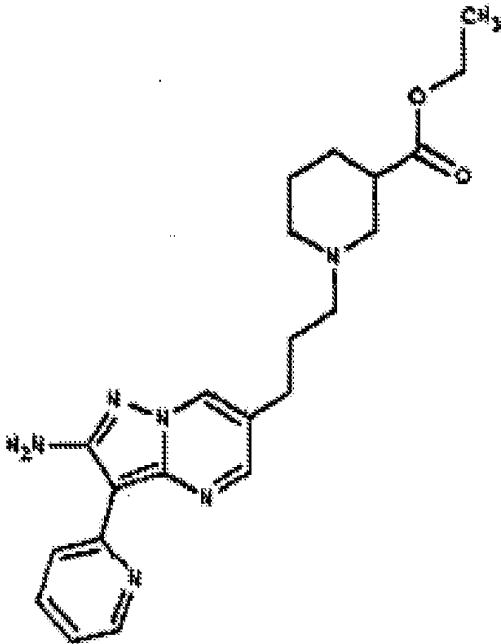
Comp. n° (V-)	Composto
319	 <chem>CCN(CC)CCCCc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)c3ccccc3N</chem>
320	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCCc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)c3ccccc3N</chem>

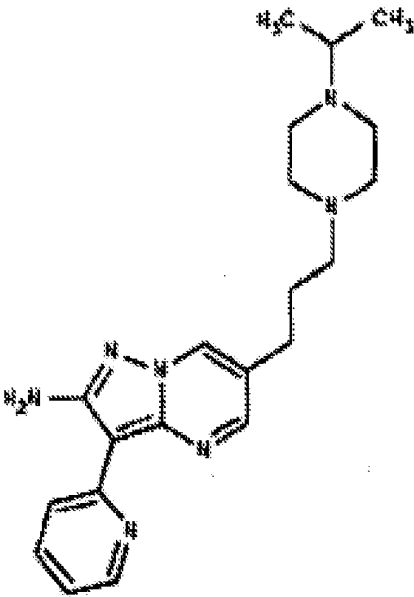
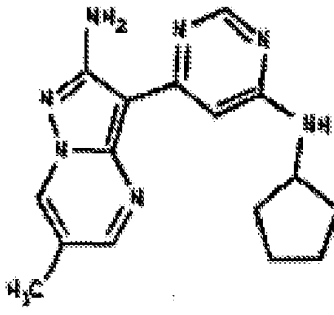
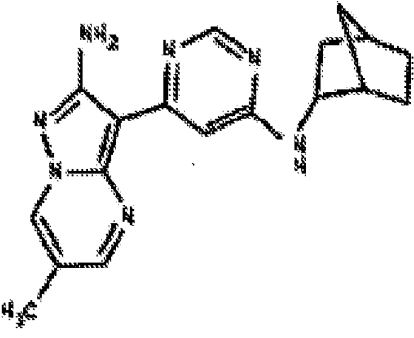
Comp. n° (V-)	Composto
321	 <chem>CCN(CC)CCCNc1cc2nc3c(ncn3c2c1Cc4ccncc4)N</chem>
322	 <chem>C1CCN1CCCNc1cc2nc3c(ncn3c2c1Cc4ccncc4)N</chem>

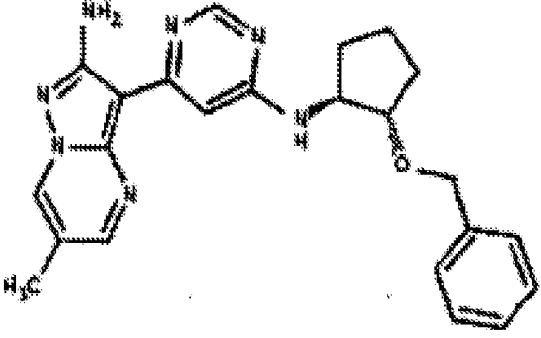
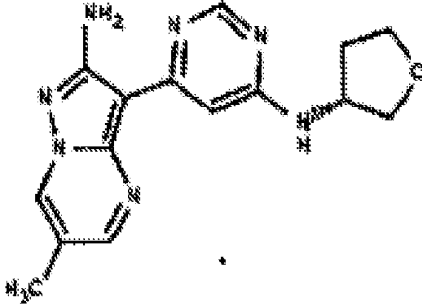
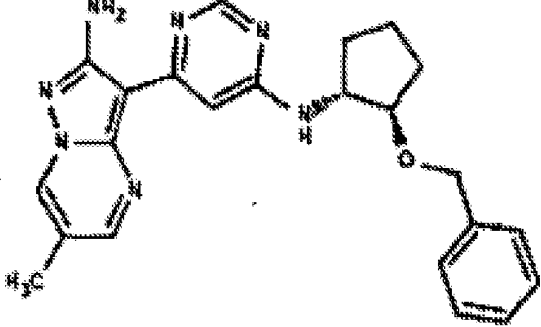
Comp. n° (V-)	Composto
323	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccncc3)CCCN(C4CCCCC4)N</chem>
324	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccncc3)CCCN(C4CCCC4)N</chem>

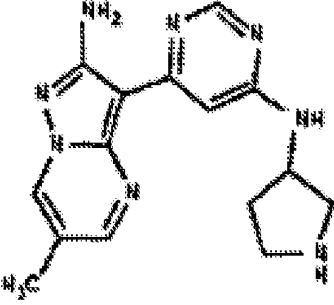
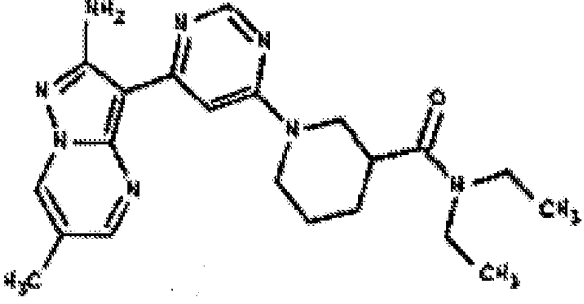
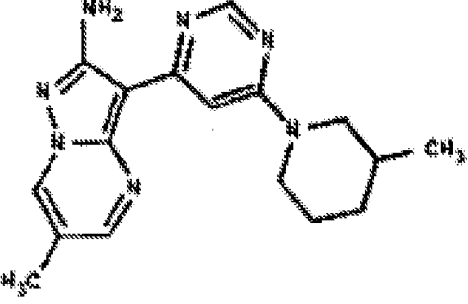
Comp. n° (V-)	Composto
325	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)CCCCN3CCCCO3</chem>
326	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)CCCN[C@@H](C)CO</chem>

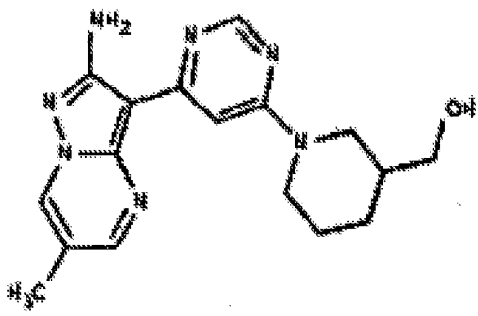
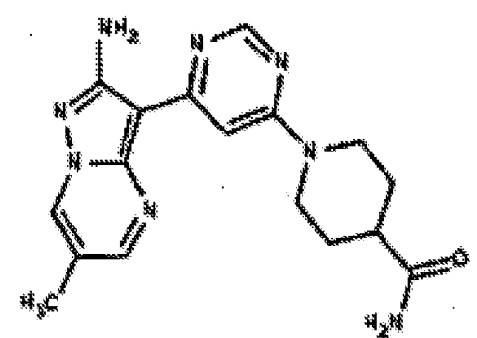
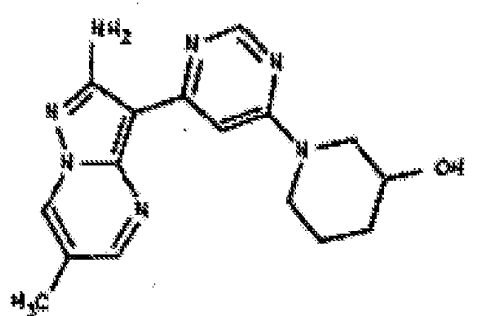
Comp. n° (V-)	Composto
327	
328	

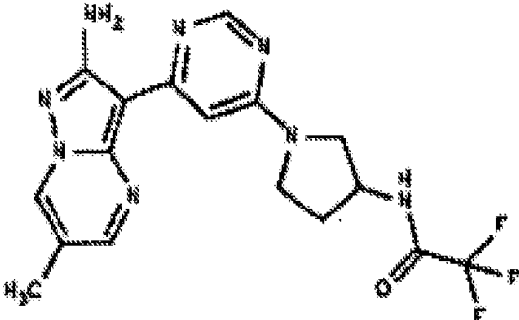
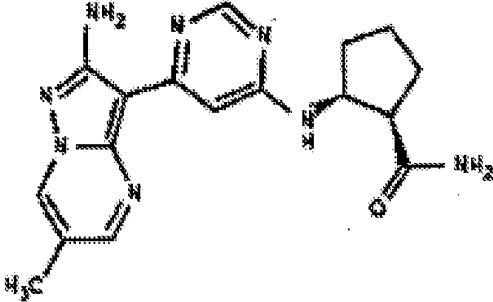
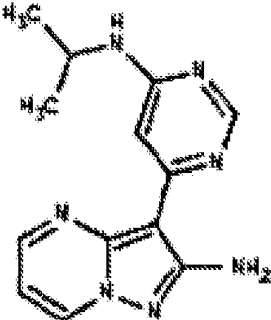
Comp. n° (V-)	Composto
329	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccncc1)CCCCNCCN1CCOCC1</chem>
330	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)CCCCc2cnc3c(ncn3c2-c4ccncc4)N</chem>

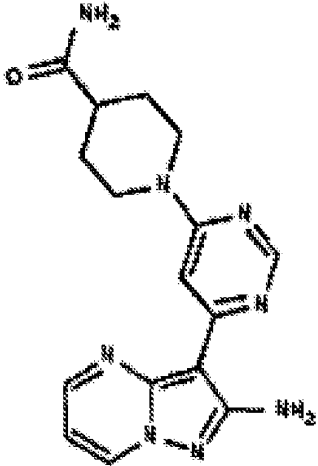
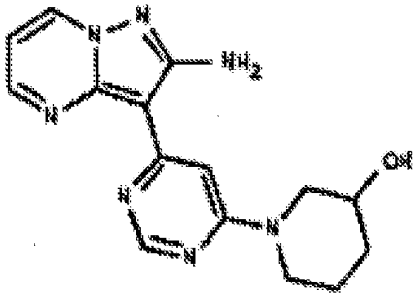
Comp. n° (V-)	Composto
331	 <chem>CC(C)N1CCN(CCCc2cc3nc(N)c4c3nc(C5=CC=CC=C5)n4)c2</chem>
332	 <chem>CC1=C(C2=CN3C(=N1)C(=CN3C4=CC=C(C=C4)N)C5=CC=C(C=C5)N)C=C2N</chem>
333	 <chem>CC1=C(C2=CN3C(=N1)C(=CN3C4=CC=C(C=C4)N)C5=CC=C(C=C5)N)C=C2N</chem>

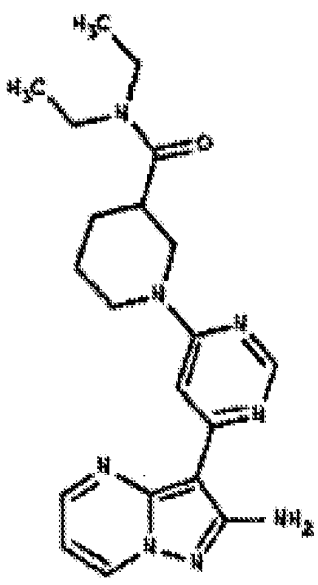
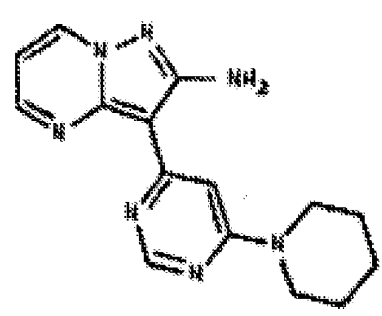
Comp. n° (V-)	Composto
334	 <chem>Cc1cc2nc3cc(N)nc3cc2n1-c1ccncc1N[C@@H]2CCCC2COC(=O)Cc3ccccc3</chem>
335	 <chem>Cc1cc2nc3cc(N)nc3cc2n1-c1ccncc1N[C@@H]2CCOC2</chem>
336	 <chem>Cc1cc2nc3cc(N)nc3cc2n1-c1ccncc1N[C@@H]2CCCC2OCc3ccccc3</chem>

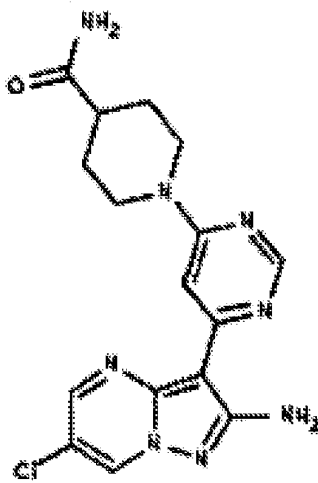
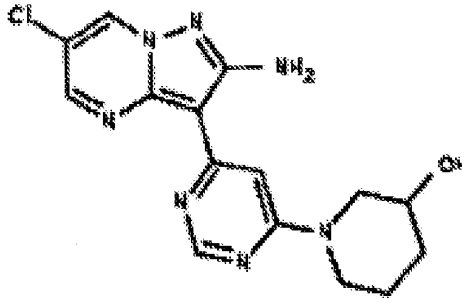
Comp. n° (V-)	Composto
337	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2n1)C(=N)Nc4cc5c(ncn4)C(=N)Nc5C6CCCN6</chem>
338	 <chem>CCN(CC)C(=O)C1CCCN(C1)c2cc3c(ncn2)C(=N)Nc3C4C(=N)Nc5cc6c(ncn5c4)C(=N)Nc6C</chem>
339	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2n1)C(=N)Nc4cc5c(ncn4)C(=N)Nc5C6CC(C)CCN6</chem>

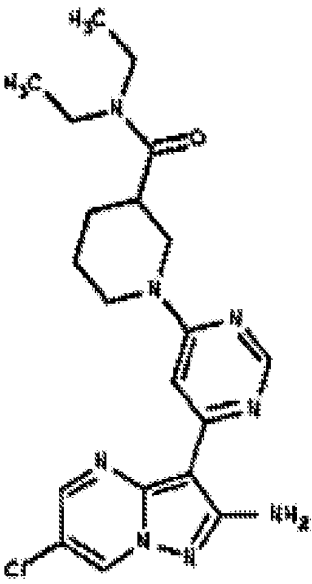
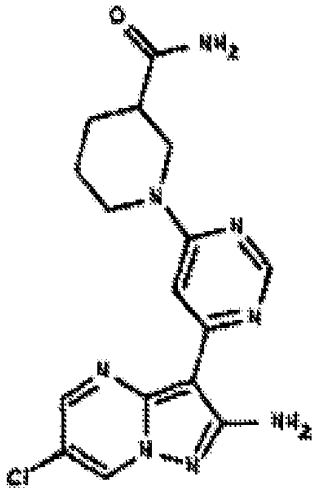
Comp. n° (V-)	Composto
340	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)N5CC(CO)CC5</chem>
341	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)N5CC(C(=O)N)CC5</chem>
342	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N=C4C=NC(=C4)N5CC(O)CC5</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
343	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)nc3cc(N)nc3C4CCN(C4)C(=O)C(F)(F)F</chem>
344	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)nc3cc(N)nc3C4CCCC4C(=O)N</chem>
345	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)nc3cc(N)nc3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=N5</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
346	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)cc4c2n[nH]4</chem>
347	 <chem>Oc1ccn(C1c2nc3c(ncn3)cc4c2n[nH]4)c2</chem>

Comp. n° (V-)	Composto
348	 <p>Chemical structure of compound 348: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with a 4-(2-(diethylcarbamoyl)piperidin-1-yl)phenyl group. The structure includes a benzimidazole ring system with an amino group (-NH₂) at the 2-position, connected to a phenyl ring, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) linked to a diethylamino group (-N(CH₂CH₃)₂).</p>
349	 <p>Chemical structure of compound 349: A molecule featuring a 2-aminobenzimidazole core. The 2-position is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)phenyl group. The structure includes a benzimidazole ring system with an amino group (-NH₂) at the 2-position, connected to a phenyl ring, which is further connected to a piperidine ring.</p>

Comp. n° (V-)	Composto
350	 <chem>NC(=O)CN1CCN(C1)c2nc3c(ncn3c2)N</chem>
351	 <chem>OC1CCN(C1)c2nc3c(ncn3c2)N</chem>

Comp. n ^o (V-)	Composto
352	
353	

65. Composição que compreende um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

66. Composição de acordo com a reivindicação 65, que compreende ainda um agente terapêutico suplementar seleccionado entre um agente para o tratamento de uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa ou hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente, incluindo a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

67. Método para a inibição da actividade de cinases da família Tec numa amostra biológica *in vitro*; método esse que compreende o contacto da referida amostra biológica com um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou uma composição contendo o referido composto.

68. Método de acordo com a reivindicação 67, em que o método compreende a inibição da actividade de Itk.

69. Utilização de uma composição que compreende um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença ou patologia seleccionada entre uma doença auto-imune, inflamatória, proliferativa ou hiperproliferativa ou uma doença mediada imunologicamente.

70. Utilização de acordo com a reivindicação 69, em que a doença ou o distúrbio é asma, rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica, rinite crónica, rinite das membranas, rinite sazonal, sarcoidose, pulmão do agricultor, fibrose pulmonar, pneumonia intersticial idiopática, artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas (incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerose sistémica, psoríase, esclerose

sistémica, dermatite atópica, dermatite de contacto e outras dermatites eczematosas, dermatite seborroética, líquen planus, penfigus, penfigus bolhoso, epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculites, eritemas, eosinofilias cutâneas, uveíte, alopecia, conjuntivite vernal areata, doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias associadas a comida, esclerose múltipla, arteriosclerose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), lúpus eritematoso, lúpus sistémico, eritemas, tiroidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótica, fascite eosinofílica, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary e púrpura trombocitopénica idiopática, restenose após angioplastia, tumores, arteriosclerose, lúpus sistémico eritematoso, rejeição de aloenxertos, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, rejeição de aloenxertos aguda ou crónica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele e córnea; e doença crónica de enxerto vs. hospedeiro.

71. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou de uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de um cancro, de preferência o cancro renal, num paciente que necessite de tal tratamento.

72. Método para a inibição da actividade de proteína cinase C-Met *in vitro* numa amostra biológica, o qual compreende o contacto da referida amostra biológica com um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou com uma composição que compreende o referido composto.

73. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou de uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a diminuição da gravidade de uma doença ou patologias seleccionada entre glioblastoma, carcinoma gástrico ou um cancro seleccionado entre cancro do cólon, da mama, da próstata, do cérebro, do fígado, pancreático ou do pulmão, de um paciente que necessite de tal tratamento.

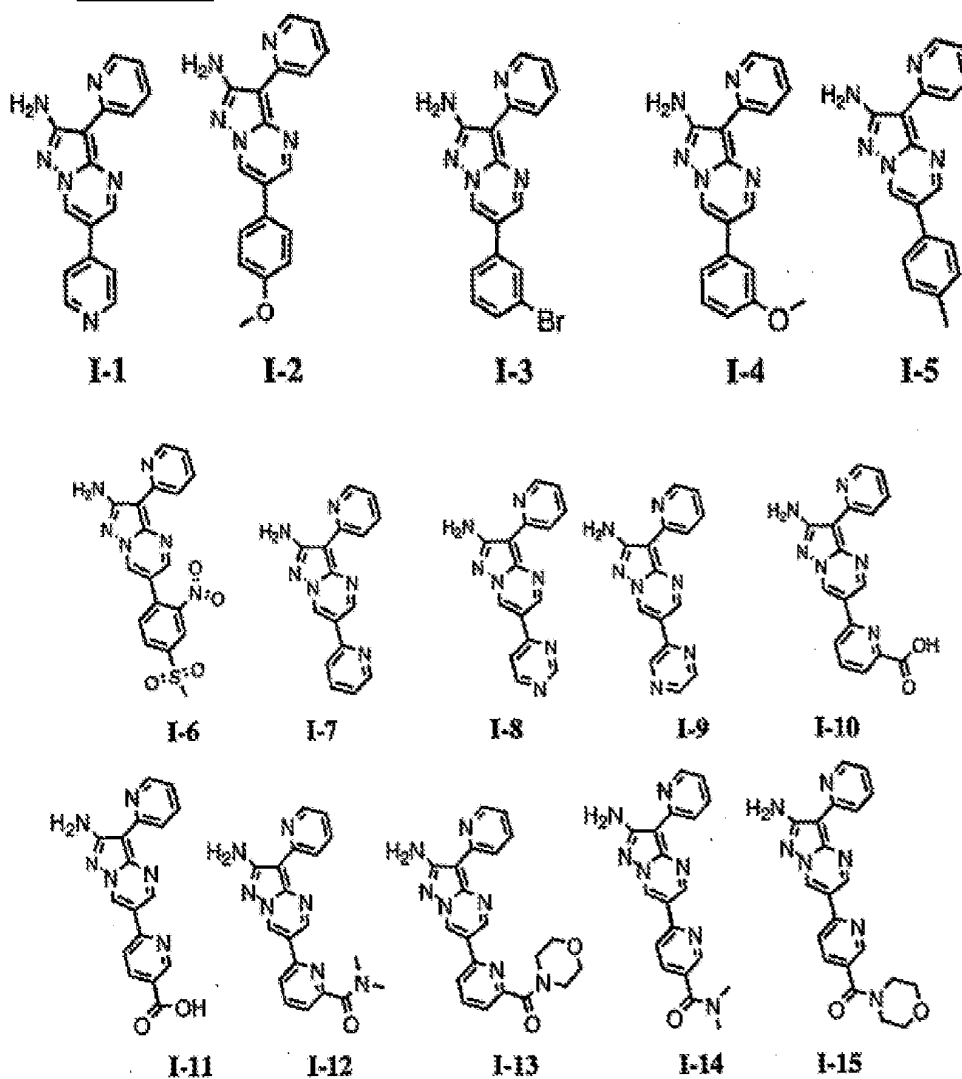
74. Utilização de acordo com a reivindicação 73, em que a referida doença ou patologia é um carcinoma gástrico.

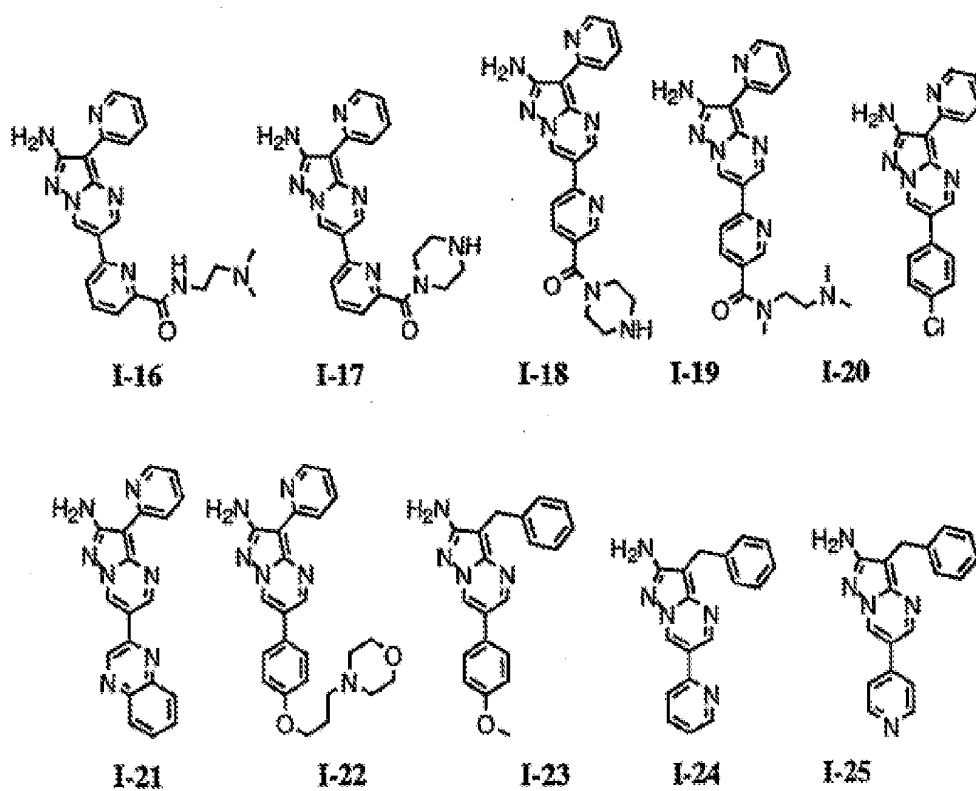
75. Utilização de acordo com a reivindicação 73, em que a referida doença ou patologia é um glioblastoma ou um cancro seleccionado entre o cancro da mama, do cólon ou do fígado.

76. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou de uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para inibir a metástase tumoral num paciente.

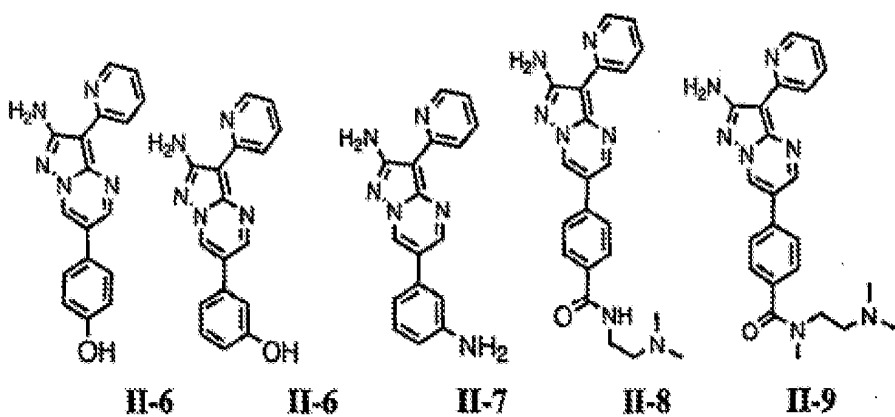
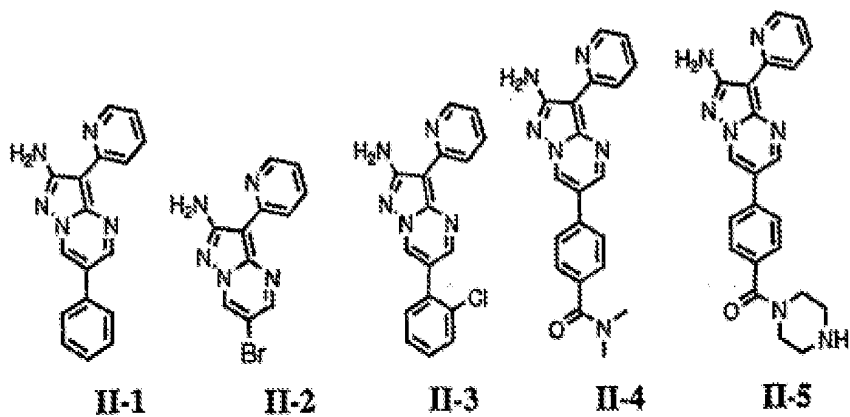
77. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 64, ou de uma composição que compreende o referido composto, para a preparação de um medicamento para o tratamento de melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma ou de um cancro seleccionado entre o cancro do cólon, da mama, gástrico, do ovário, do colo do útero, do pulmão, do sistema nervoso central (SNC), renal, da próstata, da bexiga ou pancreático, de um paciente que necessite de tal tratamento.

78. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado entre

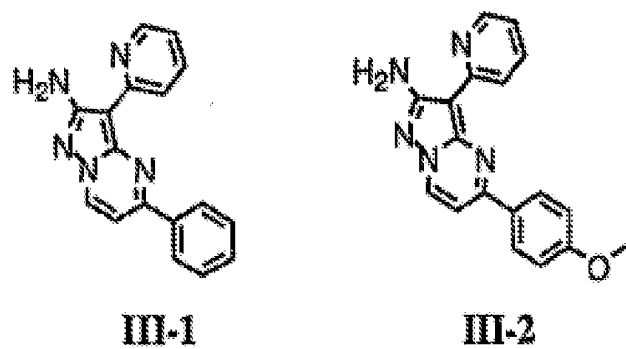
Quadro 1



Quadro 2



Quadro 3



Quadro 4

