



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

(21) **PI 0713187-9 A2**

(22) Data de Depósito: 20/07/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 407/04
C07D 409/04
C07D 409/14
C07D 471/04
C07D 513/04
A61K 31/506
A61P 27/00

(54) **Título:** MÉTODO DE INIBIR RHO-QUINASE, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 20/07/2006 US 60/832,634, 03/05/2007 US 60/915,772, 03/05/2007 US 60/915,772, 20/07/2006 US 60/832,634

(73) **Titular(es):** ALLEN J. BORCHARDT, ELISABETH M.M. GARDINER, JAMES W. MALECHA, MEHMET KAHRAMAN, ROBERT L. DAVIS, STEWART A. NOBLE, THOMAS J. PRINS, TRAVIS G. COOK

(72) **Inventor(es):** ALLEN J. BORCHARDT, ELISABETH M.M. GARDINER, JAMES W. MALECHA, MEHMET KAHRAMAN, ROBERT L. DAVIS, STEWART A. NOBLE, THOMAS J. PRINS, TRAVIS G. COOK

(74) **Procurador(es):** DAVID DO NASCIMENTO
ADVOGADOS ASSOCIADOS

(86) **Pedido Internacional:** PCT US07073971 de 20/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/011560de
24/01/2008

(57) **Resumo:** MÉTODO DE INIBIR RHO-QUINASE, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a compostos e métodos que podem ser utilizados como inibidores da Rho-quinase para o tratamento ou a prevenção de doenças.

USO DE UM COMPOSTO, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA

Este pedido de registro reivindica o benefício da prioridade dos pedidos provisórios dos Estados Unidos nº
5 60/832.634, depositado em 20 de julho de 2006, e nº 60/915.772, depositado em 03 de maio de 2007, cuja divulgação ora é incorporada por referência em sua totalidade.

A presente invenção está voltada para novos compostos e composições de benzotiofeno e sua aplicação como
10 produtos farmacêuticos para o tratamento de doenças. Métodos de inibir a atividade da Rho-quinase em seres humanos ou em animais também são fornecidos para o tratamento de doenças como as oftalmológicas.

Muitos eventos de sinalização celular ativam um ou
15 mais membros da pequena superfamília monomérica de GTPase. A subfamília Rho das GTPases (formada por RhoA, RhoB e RhoC) transmite sinais, freqüentemente de receptores superficiais celulares, para efetores que desempenham um papel fundamental no controle da dinâmica citoesquelética e na regulação
20 genética [Ridley, A. J., 2001, Trends Cell Biol. 11:471-477; Jaffe, A.B. and Hall, A., 2005, Annu Rev Cell Dev Biol. 21:247-269]. Em especial, os efeitos mediados por Rho sobre o citoesqueleto influenciam a forma da célula não-muscular, a contração da célula muscular lisa, a adesão célula-célula e
25 célula-matriz, o transporte vesicular intracelular, o crescimento axonal e dendrítico, a arquitetura vascular, a migração celular imune e inflamatória e a formação de sulcos de clivagem e a função durante a divisão celular [Bussey, H., 1996, Science. 272:224-225; Fukata, Y. et al, 2001, Trends
30 Pharmacol Sci. 22:32-39; Luo, L., 2000, Nat Rev Neurosci. 1:173-180; Hu, E. and Lee, D., 2003, Curr Opin Investig Drugs . 4:1065-1075; Bokoch, G. M. 2005, Trends Cell Biol. 15:163-171; Wadsworth, P., 2005, Curr Biol. 15:R871-874].

Embora o ciclo da Rho GTPase seja complexo, ele pode ser resumido da maneira abaixo. A Rho inativa, ligada à GDP, complexada com uma proteína inibidora da dissociação de GDP (GDI), é recrutada até a membrana plasmática em resposta a eventos sinalizadores, tais como um ligante unindo-se a receptores superficiais celulares. A GDI é deslocada, fazendo com que a Rho inativa ligada à GDP seja convertida em Rho ativa ligada à GDP por fatores de troca de nucleotídeo guanina localizados na membrana. A Rho ligada à GTP então une e ativa uma série de efetores na membrana plasmática. Diversas proteínas controladas pela atividade da Rho foram identificadas, incluindo uma variedade de quinases protéicas e lipídicas [Kaibuchi, K. e outros, 1999, *Annu Rev Biochem.* 68:459-486; Bishop, A. L. and Hall, A., 2000, *Biochem J.* 348:241-255]. A atividade de GTPase intrínseca da Rho, estimulada por proteínas ativadoras de GTPase, converte a Rho de volta à forma inativa ligada à GDP, fazendo com que a Rho ligada à GDP possa ser extraída da membrana plasmática pela GDI (embora, em alguns casos, a GDI possa extrair a Rho ligada à GTP para extinguir um sinal, ou redirecionar a Rho ligada à GTP para um compartimento diferente) [Sasaki T., e Takai Y., 1998, *Biochem Biophys Res Commun.* 245:641-645; Olofsson, B., 1999, *Cell Signal.* 11:545-554; Schmidt, A. e Hall, A., 2002, *Genes Dev.* 16:1587-1609; Moon, S. Y. e Zheng, Y., 2003, *Trends Cell Biol.* 13:13-22].

Dos efetores de Rho identificados, as quinases coiled-coil associadas a Rho, aqui denominadas Rho-quinases, foram objeto de intensa investigação em estudos biológicos moleculares e celulares, e metas farmacêuticas em diversas áreas terapêuticas. As Rho-quinases são quinases de proteína serina-treonina com peso molecular de aproximadamente 160 kD e que contêm um domínio catalítico de quinase na região amino terminal, um longo domínio em hélice alfa anfipática (coiled-

coil), um domínio de ligação de Rho ativada e um domínio de homologia à plecstrina da região carboxi-terminal (promovendo a ligação aos fosfoinositídeos da membrana plasmática) que se divide em um motivo dedo de zinco rico em cisteína [Ishizaki, 5 T., et al., 1996, EMBO J. 15, 1885-1893; Fujisawa, K. et al, 1996, J Biol Chem. 271:23022-23028; Matsui, T. et al, 1996, EMBO J. 15:2208-2216]. Há duas isoformas conhecidas da Rho-quinase, muito embora possam existir variedades de junção. Essas duas isoformas são chamadas de Rho-quinase (ROK) alfa 10 (aqui denominada ROCK2), e Rho-quinase (ROK) beta, também conhecida por pi 60 ROCK (aqui denominada ROCK1) [Leung, T. et al., 1996, Mol Cell Biol. 16:5313-5327; Nakagawa, O. et al., 1996, FEBS Lett. 392:189-193]. Diversas quinases de proteína são controladas por eventos de fosforilação 15 reversível que as alternam entre os estados ativo e inativo. Em contrapartida, as Rho-quinases alternam de uma atividade baixa, basal para alta atividade por ligação reversível com a Rho ligada à GTP. As Rho-quinases ativas então fosforalizam os efetores adicionais da sinalizado da Rho nas cercanias da 20 membrana plasmática. Ambas as Rho-quinases são expressas com bastante frequência em tecidos de mamíferos em níveis de baixo a moderado, muito embora a expressão seja altamente enriquecida em alguns tipos de célula. As Rho-quinases compartilham homologia funcional nos seus domínios 25 catalíticos com as famílias de proteína quinase A e C, e uma variedade de pequenos inibidores moleculares de Rho-quinases também se ligam e inibem a proteína quinase A em particular [Breitenlechner, C. et al, 2003, Structure. 11:1595-1607]. A ROCK1 possui 64% de identidade de sequência em relação à 30 ROCK2 ao longo da estrutura da proteína, e os domínios de quinase são altamente conservados (90% idênticos).

Como efetores de sinalização de Rho, as Rho-quinases estão diretamente envolvidas no controle da dinâmica

do citoesqueleto, regulação genética, proliferação, divisão e sobrevivência celulares. Mutantes constitutivamente ativos das Rho-quinases podem ser gerados ao se truncarem regiões carboxi-terminais, até o domínio da quinase, sugerindo importante regulação negativa por parte das seqüências da região carboxi-terminal. Expressos em células, esses mutantes geram fenótipos compatíveis com a atividade da Rho-quinase hiperativa (por exemplo, maior formação de fibra de estresse e adesões focais do substrato celular). Em contrapartida, a deleção do domínio catalítico das Rho-quinases resulta em um efeito inibidor trans-dominante nas células [Amano, M. et al, 1997, Science. 275:1308-1311; Leung, T. et al, 1996, Mol Cell Biol. 16:5313-5327; Amano, M. et al, 1999, J Biol Chem. 274:32418-32424]. Há dados compatíveis com funções separáveis para ROCK1 e ROCK2 nas células, muito embora essas observações possam ser específicas do tipo de célula [Yoneda, A. et al., 2005, J Cell Biol. 170:443-453]. Embora o nocaute genético da ROCK1 leve à letalidade perinatal devido a onfalocele em recém-nascidos, e o nocaute genético da ROCK2 leve a uma alta incidência de letalidade embrionária devido ao baixo desenvolvimento placentário, nenhum desses nocautes sozinho é compatível com a necessidade da ROCK1 ou da ROCK2 de comportamentos celulares os mais normais do embrião durante o desenvolvimento [Shimizu, Y. et al, 2005, J Cell Biol. 168:941-953; Thumkeo, D. et al, 2003, Mol Cell Biol. 23:5043-5055].

As Rho-quinases podem fosforilar uma série de substratos para controlar vários aspectos do comportamento citoesquelético [Riento, K. and Ridley, A. J. 2003, Nat Rev Mol Cell Biol. 4:446-456]. Diversos estudos se concentraram no controle da subunidade regulatória da cadeia leve de miosina (MLC). A fosforilação da subunidade regulatória da MLC leva a uma maior atividade da actomiosina (por exemplo,

contração de célula muscular lisa ou mais fibras de estresse de célula não-muscular). As Rho-quinases estimulam a atividade da actomiosina por fosforilação direta da subunidade regulatória da MLC, e por desativação da fosfatase da cadeia leve de miosina pela fosforilação da sua subunidade de ligação de miosina [Amano, M. et al, 1996, J Biol Chem. 271:20246-20249; Kimura, K. et al, 1996, Science. 273:245-248; Kureishi, Y. et al, 1997, J Biol Chem. 272:12257-12260].

A LIM quinase, proteínas da família da ezrina/radixina/moesina (ERM), e aducina são alguns substratos adicionais das Rho-quinases, e a fosforilação destas e outras proteínas altera vários aspectos da função citoesquelética [Oshiro, N., et al., 1998, J Biol Chem. 273:34663-34666; Kimura, K., et al., 1998, J Biol Chem. 273:5542-5548; Matsui, T., et al., 1998, JCell Biol. 140:647-657; Fukata, Y., et al, 1999, J Cell Biol. 145:347-361; Kosako, H., et al, 1997, J Biol Chem. 272:10333-10336; Goto, H., et al, 1998, J Biol Chem. 273:11728-11736; Maekawa, M., et al, 1999, Science. 285:895-898; Ohashi, K., et al, 2000, J Biol Chem. 275:3577-3582].

Foi demonstrado que pequenos compostos moleculares como Y-27632, Y-32885, Y-39983, HA-1077 (fasudil), hidróxi-fasudil e um análogo dimetilado do fasudil (H-1152P ou HMN-1152) inibem diretamente as Rho-quinases. Os compostos Y, que são inibidores de Rho-quinase mais seletivos, contêm uma porção de piridina comum, ao passo que o fasudil e seus análogos contêm um andaime comum de isoquinolina. Foram relatadas estruturas de cristal para o domínio de quinase da ROCK1 complexada com Y-27632, fasudil, hidróxi-fasudil e H-1152P (Jacobs, M. et al, 2006, J Biol Chem. 281:260-268). Todos estes compostos ocupam parte do bolso de ligação de ATP, compatível com o fato de que são inibidores competitivos de ATP reversíveis.

Esses mesmos inibidores de Rho-quinase são permeáveis a células e provocam mudanças na função citoesquelética e no comportamento celular compatíveis com a perda da atividade da Rho-quinase, similar aos efeitos dos

5 mutantes inibitórios trans-dominantes. Foram observados efeitos tanto em células cultivadas in vitro quanto em tecidos fisiologicamente responsivos in vivo [Nagumo, H. et al, 2000, *Am J Physiol Cell Physiol.* 278:C57-C65; Sinnett-Smith, J. et al, 2001, *Exp Cell Res.* 266:292-302;

10 Chrissobolis, S. and Sobey, C. G., 2001, *Circ Res.* 88:774-779; Honjo, M. et al, 2001, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 42:137-144; Takahara, A. et al, 2003, *Eur J Pharmacol.* 460:51-57; Fournier, A. E. et al, 2003, *J Neurosci.* 23:1416-1423; Rikitake, Y. et al, 2005, *Stroke.* 36:2251-2257; Slotta, J. E. et al 2006, *Inflamm Res.* 55:364-367; Ying, H. et al, 2006, *Mol Cancer Ther.* 5:2158-2164]. A correlação entre uma

15 pequena inibição molecular das Rho-quinases e mudanças no comportamento celular tanto in vitro quanto in vivo (por exemplo, relaxamento do músculo liso vascular, relaxamento do

20 músculo liso brônquico, inibição da migração celular imune e inflamatória, inibição da migração de células de tumor, inibição da fibrose experimentalmente induzida, promoção da atividade regenerativa neural) sustenta a noção de que as Rho-quinases são metas farmacêuticas significativas para uma

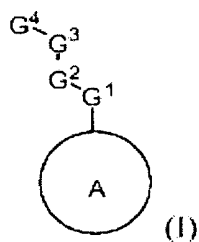
25 ampla variedade de indicações terapêuticas. Além disso, atualmente vem-se avaliando mais detidamente que alguns dos efeitos cardiovasculares "pleiotrópicos" e benéficos dos inibidores da HMG Coenzima A reductase com utilidade clínica (isto é, a classe de droga "estatina") são uma consequência

30 de menos Rho e, portanto, menor atividade de Rho-quinase, especialmente em células endoteliais [Eto, M. et al, 2002, *Circulation.* 105:1756-1759; Rikitake, Y. and Liao, J. K., 2005, *Circ Res.* 97:1232-1235; Kozai, T. et al, 2005,

Cardiovasc Res. 68:475-482; Girgis, R. E. et al, 2007, Am J
 Physiol Lung Cell Mol Physiol. 292:L1105-L1110].
 Curiosamente, a inibição de Rho-quinase recentemente esteve
 implicada no aumento da sobrevivência e na eficiência de
 5 clonagem de células-tronco embrionárias humanas dissociadas,
 o que sugere a utilidade de inibidores de Rho-quinase em
 terapias com células-tronco [Watanabe, K. et al, 2007, Nat
 Biotechnol. 25:681-686].

Novos compostos e composições farmacêuticas foram
 10 descobertos, alguns dos quais inibindo a Rho-quinase,
 juntamente com métodos de síntese e uso dos compostos,
 inclusive métodos para o tratamento de doenças mediadas por
 Rho-quinase em paciente mediante a administração dos
 compostos.

15 A presente invenção divulga uma classe de
 compostos, alguns dos quais podem ser úteis no tratamento de
 transtornos e condições mediados por Rho-quinase, definidos
 pela fórmula estrutural I:



A é heteroarila opcionalmente substituída;

20 G^1 é heteroarila bicíclica unida opcionalmente
 substituída;

G^2 é selecionado do grupo que compreende
 $(CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p$ e nulo;

m e p são independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

25 Z é selecionado do grupo que compreende O, $N(R^1)$,
 $S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$, $N(R^e)SO_2$, $SO_2N(R^e)$, $C(O)$, cicloalquila
 opcionalmente substituída, e nulo;

R^e é selecionado do grupo que compreende hidrogênio e alquila de C₁-C₄ opcionalmente substituída; n é 0, 1 ou 2;

R^a, R^b, R^c e R^d são selecionados independentemente do grupo que compreende hidrogênio, alquila, amino, amino
 5 alquila, amido alquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquilcarboxila;

G³ é selecionado do grupo que compreende alquila
 10 inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G⁴ é selecionado do grupo que compreende
 15 hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi,
 20 heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

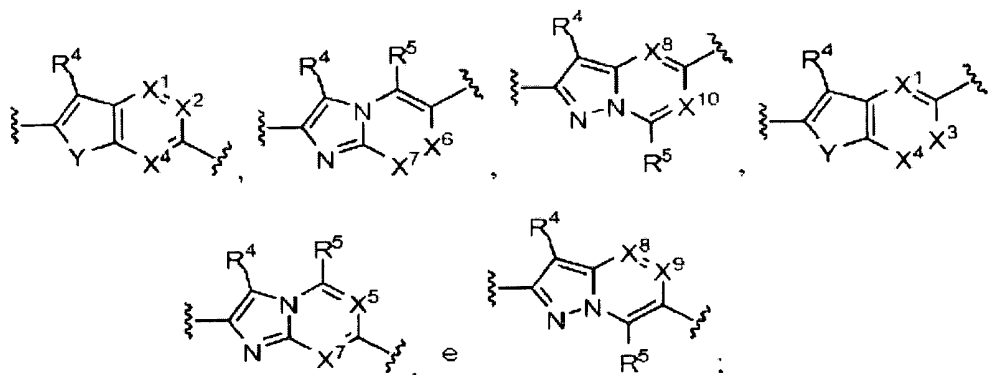
R¹ é selecionado do grupo que compreende alquila,
 25 alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

Determinados compostos segundo a presente invenção
 30 possuem uma útil atividade inibitória da Rho-quinase, podendo ser utilizados no tratamento ou na profilaxia de doença ou condição na qual a Rho-quinase desempenha um papel ativo. Portanto, em aspecto mais amplo, as determinadas modalidades

da presente invenção também fornecem composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos ora divulgados, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável, bem como métodos para produzir e utilizar os compostos e composições. Algumas modalidades da presente invenção fornecem métodos para inibir a Rho-quinase. Outras modalidades da presente invenção fornecem métodos de tratar um transtorno mediado por Rho-quinase em paciente que necessite deste tipo de tratamento, compreendendo a administração ao mesmo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição segundo a presente invenção. A presente invenção também contempla o uso de determinados compostos ora divulgados para o emprego na produção de medicamento destinado ao tratamento de doença ou condição atenuada pela inibição da Rho-quinase.

Em outras modalidades, A é selecionado do grupo que compreende heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída contendo no mínimo um nitrogênio de anel, ou uma heteroarila bicíclica opcionalmente substituída que compreende um anel de cinco membros unido a um anel de seis membros e que contém pelo menos um nitrogênio de anel.

Ainda em outras modalidades, G¹ é selecionado do grupo que compreende:



X¹ é N ou C(R⁶);

X² é N ou C(R⁷);

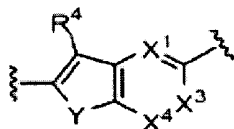
$S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$,

$C(O)$ e nulo;

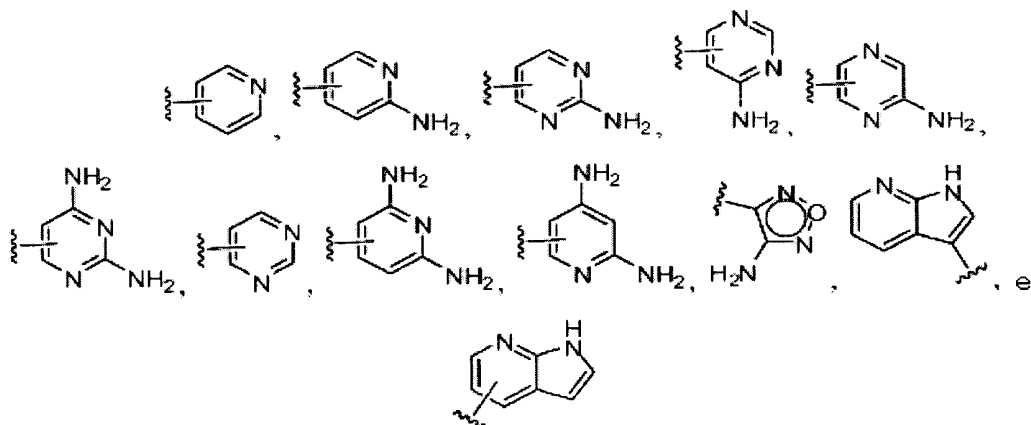
Re é selecionado do grupo que compreende hidrogênio e alquila de C_1-C_4 opcionalmente substituída; e

5 n é 0 ou 2.

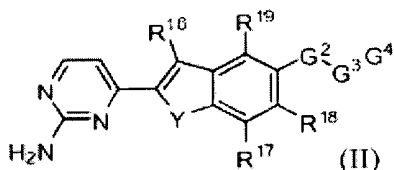
Em outras modalidades ainda, onde G^1 é:



Ainda em outras modalidades, A é selecionado do grupo que compreende:



Em outras modalidades, os compostos da presente
10 invenção possuem fórmula estrutural II



onde:

Y é O ou S;

G^2 é $(CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p$;

m e p são independentemente 0, 1 ou 2;

15 Z é selecionado do grupo que compreende O, $N(R^1)$, $S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$, $C(O)$ e nulo;

Re é selecionado do grupo que compreende hidrogênio e alquila de C_1-C_4 opcionalmente substituída; e

n é 0 ou 2.

G³ é selecionado do grupo que compreende alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G⁴ é selecionado do grupo que compreende hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; R¹⁶ é selecionado do grupo que compreende alquenila inferior, alquinila, alquila inferior, alquiltio, haloalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halogênio e hidrogênio; e

R¹⁷-R¹⁹ são independentemente selecionados do grupo que compreende acila, alquenila inferior, alquinila, alcóxi inferior, alcoxialquila inferior, alquila inferior, alquiltio, amido, amino, aminoalquila, aminocarbonila, carboxila, haloalquila, hidroxialquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

Ainda em outras modalidades,

Y é S;

R¹⁶ é selecionado do grupo que compreende alquila inferior e hidrogênio; e

R¹⁷-R¹⁹ são todos hidrogênio. Em outras modalidades, G³ é selecionado do grupo que compreende arila, heterocicloalquila, heteroarila, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

Em outras modalidades, tanto m quanto p são 0; e Z é selecionado do grupo que compreende O, NH, S e C(O); ou

m é 1;

Z é nulo; e p é 0. Ainda em outras modalidades, R16
5 é selecionado do grupo que compreende metila, etila, heteroalquila e halogênio.

Em outras modalidades, G⁴ é selecionado do grupo que compreende hidrogênio, halogênio, alcóxi, amino, alquilamido, carboxila, alquilcarboxila,
10 heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, e heterocicloalquilalquilamido, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

Em determinadas modalidades posteriores, compostos
15 das fórmulas estruturais I-IV podem ser utilizados para inibir a Rho-quinase para o tratamento de doenças.

Em algumas modalidades, compostos das fórmulas estruturais I-IV podem ser administrados em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Conforme empregados no
20 presente pedido de registro, os termos abaixo possuem o significado que lhes é atribuído em seguida.

Quando são divulgadas as faixas de valores e a anotação "de n₁ a n₂" é utilizada, onde n₁ e n₂ são os números, salvo especificação em contrário, esta anotação tem
25 por finalidade incluir os próprios números e a faixa entre eles. Esta faixa pode ser integral ou contínua entre os valores finais, inclusive. A título de exemplo, a faixa "de 2 a 6 carbonos" tem por fim incluir dois, três, quatro, cinco e seis carbonos, uma vez que os carbonos vêm em unidades
30 integrais. Comparemos, a título de exemplo, a faixa "de 1 a 3 µM (micromolar)", que se destina a incluir 1 µM, 3 µM e tudo compreendido entre qualquer número de valor significativo (por exemplo, 1,255 µM, 2,1 µM, 2,9999 µM, etc.).

O termo "aproximadamente", conforme se emprega aqui, se destina a qualificar os valores numéricos que o mesmo modifica, dando a entender que tal valor pode variar dentro de uma margem de erro. Não se relatando qualquer
5 margem de erro específica, tal como um desvio padrão a um valor médio dado em gráfico ou tabela de dados, deve-se entender o termo "aproximadamente" como a significar a faixa que poderia abranger o valor mencionado e a faixa que poderia ser incluída ao se arredondar tal número para mais ou para
10 menos, levando-se em conta valores significativos.

O termo "acila", conforme utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a uma carbonila ligada a uma alquenila, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, ou qualquer outra porção onde o átomo
15 ligado à carbonila seja carbono. Um grupo "acetila", que é um tipo de acila, refere-se a um grupo $-C(O)CH_3$. Um grupo "alquilcarbonila" ou "alcanoíla" refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo carbonila. São exemplos desses grupos a metilcarbonila e a
20 etilcarbonila. Dentre os exemplos de grupos acila estão formila, alcanoíla e aroíla.

O termo "alquenila", conforme utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou
25 mais ligações duplas e de 2 a 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, a alquenila compreende de 2 a 6 átomos de carbono. O termo "alquenileno" refere-se a um sistema de ligação dupla carbono-carbono ligado em duas ou mais posições, como etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. São exemplos
30 de radicais alquenila apropriados a etenila, propenila, 2-metilpropenila, 1,4-butadienila e similares. Salvo especificação em contrário, o termo "alquenila" pode incluir grupos "alquenileno".

O termo "alcóxi", conforme utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical éter de alquila, onde o termo alquila é definido a seguir. São exemplos de radicais éter de alquila adequados metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, 5 terc-butóxi, e similares.

O termo "alquila", conforme utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, a alquila compreende de 1 a 10 átomos de carbono. Em algumas outras modalidades, a alquila compreende de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos, conforme definição no presente pedido. São exemplos de radicais alquila: metila, 15 etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, iso-amila, hexila, octila, nonila e similares. O termo "alquileno", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alifático saturado derivado de um hidrocarboneto de cadeia 20 reta ou ramificada ligado em duas ou mais posições, como o metileno ($-\text{CH}_2-$). Salvo especificação em contrário, o termo "alquila" pode incluir grupos "alquileno".

O termo "alquilamino", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila 25 ligado à porção molecular principal por meio de um grupo amino. Os grupos alquilamino adequados podem ser mono ou dialquilados, formando grupos como, por exemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino e similares.

30 O termo "alquilideno", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquenila no qual um átomo de carbono de ligação dupla carbono-carbono pertence à porção à qual o grupo alquenila se liga.

O termo "alquiltio", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical alquiltioéter (R-S-) em que o termo alquila é definido conforme acima e onde o enxofre pode ser oxidado de forma
 5 simples ou dupla. Constituem exemplos de radicais alquiltioéter adequados metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanossulfonila, etanossulfinila e similares.

O termo "alquinila", conforme utilizado aqui,
 10 isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e de 2 a 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, a alquinila compreende de 2 a 6 átomos de carbono. Em algumas outras modalidades, a alquinila
 15 compreende de 2 a 4 átomos de carbono. O termo "alquinileno" refere-se a uma ligação tripla carbono-carbono ligada em duas posições, como o etinileno ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$). Dentre os exemplos de radicais alquinila estão etinila, propinila, hidroxipropinila, butin-1-ila, butin-2-ila, pentin-1-ila, 3-
 20 metilbutin-1-ila, hexin-2-ila, e similares. Salvo especificação em contrário, o termo "alquinila" pode incluir grupos "alquinileno".

Os termos "amido" e "carbamoíla", conforme empregados aqui, isoladamente ou em combinação, referem-se a
 25 um grupo amina, segundo a descrição a seguir, ligado à porção molecular principal por meio de um grupo carbonila, ou vice versa. O termo "C-amido", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo $-C(=O)-N(R)_2$, tendo R a definição constante do presente documento. O
 30 termo "N-amido", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo $RC(=O)-N(R')$, sendo R e R' definidos tal como consta do presente documento. O termo "acilamino", conforme empregado aqui, isoladamente ou em

combinação, refere-se a um grupo acila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo amino. Um exemplo de grupo "acilamino" é o acetilamino ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$). O termo "amino", conforme empregado aqui, isoladamente ou em
 5 combinação, refere-se a $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ ou $-\text{N}^+(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$, onde R, R' e R'' são independentemente selecionados do grupo que compreende hidrogênio, alquila, acila, heteroalquila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

10 O termo "aminoácido", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, significa um substituinte da forma $-\text{NRCH}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OH}$, onde R é tipicamente hidrogênio, podendo ser ciclizado com N (por exemplo, no caso do aminoácido pro line), e R' é selecionado do grupo que
 15 compreende hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, amino, amido, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, aminoalquila, amidoalquila, hidroxialquila, tiol, tioalquila, alquiltioalquila e
 20 alquiltio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído. O termo "aminoácido" inclui todos os aminoácidos que ocorrem naturalmente, assim como os análogos sintéticos.

O termo "arila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis, os quais podem
 25 ser unidos de maneira inclinada ou ser unidos. O termo "arila" compreende radicais aromáticos como benzila, fenila, naftila, antracenila, fenantrila, indanila, indenila, anulenila, azulenila, tetrahidronaftila e bifenila.

30 O termo "arilalquenila" ou "aralquenila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo alquenila.

O termo "arilalcóxi" ou "aralcóxi", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo alcóxi.

5 O termo "arilalquila" ou "aralquila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo alquila.

O termo "arilalquinila" ou "aralquinila", conforme
10 empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular principal por meio de um grupo alquinila.

O termo "arilalcanoíla" ou "aralcanoíla" ou "aroíla", conforme empregado aqui, isoladamente ou em
15 combinação, refere-se a um radical acila derivado de um ácido alcanocarboxílico com arila substituída como benzoíla, naftoíla, fenilacetila, 3-fenilpropionila (hidrocinamoíla), 4-fenilbutirila, (2-naftil)acetila, 4-clorohidrocinamoíla e similares.

20 O termo "arilóxi", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular principal por meio de um óxi.

Os termos "benzo" e "benz", conforme empregados aqui, isoladamente ou em conjunto, referem-se ao radical
25 divalente $C_6H_4=$ derivado do benzeno. Dentre os exemplos estão benzotiofeno e benzimidazole.

O termo "carbamato", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um éster de ácido carbâmico ($-NHCOO-$) que pode ser ligado à porção molecular
30 principal ou da extremidade com nitrogênio ou da extremidade com ácido, podendo ser opcionalmente substituído segundo definição do presente pedido.

O termo "O-carbamila", conforme empregado aqui,

isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo -OC(O)NRR' , sendo R e R' definidos tal como consta do presente documento.

O termo "N-carbamila", conforme empregado aqui,
 5 isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo ROC(O)N(R') , sendo R e R' definidos tal como consta do presente documento. O termo "carbonila", conforme empregado aqui, quando isolado, inclui formila [-C(O)H] e, em combinação, é um grupo -C(O)- .

10 O termo "carboxila" ou "carboxil", conforme empregado aqui, refere-se a -C(O)OH , O-carbóxi, C-carbóxi ou o correspondente ânion "carboxilato", tal como ocorre em um sal de ácido carboxílico. Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo RC(O)O- , onde R é definido tal como consta no presente
 15 pedido. Um grupo "C-carbóxi" refere-se a grupos -C(O)OR onde R é definido tal como consta no presente pedido.

O termo "ciano", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a -CN .

O termo "cicloalquila" ou, alternativamente,
 20 "carbociclo", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical alquila monocíclico, bicíclico ou tricíclico total ou parcialmente saturado, onde cada porção cíclica contém de 3 a 12 membros de anel átomos de carbono e que opcionalmente pode ser um sistema de anel
 25 benzo unido opcionalmente substituído, segundo definição no presente pedido. Em algumas modalidades, a cicloalquila compreende de 5 a 7 átomos de carbono. São exemplos desses radicais cicloalquila: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, octahidronaftila,
 30 2,3-dihidro-1H-indenila, adamantila e similares. "Bicíclico" e "tricíclico", conforme empregados aqui, se destinam a incluir tanto sistemas de anel unidos, como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, bem quando o tipo

multicíclico (multicentrado) total ou parcialmente saturado. O último tipo de isômero é exemplificado em geral por biciclo[1,1,1]pentano, cânfora, adamantano e biciclo[3,2,1]octano.

5 O termo "éster", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo carboxila que faz a ponte entre duas porções ligadas em átomos de carbono.

10 O termo "éter", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se tipicamente a um grupo óxi que faz a ponte entre duas porções ligadas em átomos de carbono. "Éter" pode compreender ainda poliéteres, tais como, por exemplo, $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$, $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$, $-RO(CH_2)_2OR'$ e $-RO(CH_2)_2OH$.

15 O termo "halo", ou "halogênio", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalcóxi", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo
20 haloalquila ligado à porção molecular principal por meio de um átomo de oxigênio.

O termo "haloalquila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical alquila tal como definido no presente documento, onde um ou mais
25 hidrogênios são substituídos por um halogênio. Especificamente, são contemplados os radicais monohaloalquila, dihaloalquila e polihaloalquila. Um radical monohaloalquila, por exemplo, pode ter um átomo de iodo, bromo, cloro ou flúor no mesmo. Radicais dihalo e
30 polihaloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos de halogênio ou uma combinação de diferentes radicais halo. São exemplos de radicais haloalquila: fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila,

triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloropropila. "Haloalquileno" refere-se a um grupo haloalquila ligado em
5 duas ou mais posições. Os exemplos compreendem fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHC₁-) e similares.

O termo "heteroalquila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical
10 hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada, ou cíclico, ou combinações do mesmo, totalmente saturado ou contendo de 1 a 3 graus de insaturação, consistindo do número de átomos de carbono informado e de um a três heteroátomos selecionados do grupo que compreende O, N e S, e onde os átomos de nitrogênio
15 e enxofre podem, opcionalmente, ser oxidados e o heteroátomo de nitrogênio ser opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) O, N e S pode(m) ser colocado(s) em qualquer posição interior do grupo heteroalquila. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, -CH₂-
20 NH-OCH₃. O termo heteroalquila pode incluir éteres.

O termo "heteroarila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a anéis heteromonocíclicos insaturados de 3 a 7 membros, ou anéis policíclicos unidos, no qual pelo menos um dos anéis unidos é
25 insaturado, no qual no mínimo um átomo é selecionado do grupo que compreende O, S e N. Em algumas modalidades, a heteroarila compreende de 5 a 7 átomos de carbono. O termo também compreende grupos policíclicos unidos onde radicais heterocíclicos são unidos com radicais arila, nos quais os
30 radicais heteroarila são unidos a outros radicais heteroarila, ou os radicais heteroarila são unidos a radicais cicloalquila. Constituem exemplos de grupos heteroarila: pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila,

pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazolila, piranila,
 furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila,
 tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, indolila, isoindolila,
 indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila,
 5 quinoxalinila, quinazolinila, indazolila, benzotriazolila,
 benzodioxolila, benzopiranila, benzoxazolila,
 benzoxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila,
 benzofurila, benzotienila, cromonila, coumarinila,
 benzopiranila, tetrahydroquinolinila, tetrazolopiridazinila,
 10 tetrahydroisoquinolinila, tienopiridinila, furopiridinila,
 pirrolopiridinila e similares. São exemplos de grupos
 heterocíclicos tricíclicos: carbazolila, benzidolila,
 fenantrolinila, dibenzofuranila, acridinila, fenantridinila,
 xantenila e similares.

15 Os termos "heterocicloalquila" e,
 intercambiavelmente, "heterociclo", conforme empregados aqui,
 isoladamente ou em combinação, referem-se a um radical
 heterocíclico monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado,
 total ou parcialmente insaturado contendo pelo menos um
 20 heteroátomo como membros do anel, no qual o heteroátomo pode
 ser independentemente selecionado do grupo que compreende
 nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades,
 a heterocicloalquila compreende de 1 a 4 heteroátomos como
 membros do anel. Em outras modalidades, a heterocicloalquila
 25 compreende de 1 a 2 heteroátomos membros do anel. Em outras
 modalidades, a heterocicloalquila compreende de 3 a 8
 heteroátomos membros do anel. Em outras modalidades, a
 heterocicloalquila compreende de 3 a 7 membros de anel em
 cada anel. Ainda em outras modalidades, a heterocicloalquila
 30 compreende de 5 a 6 membros de anel em cada anel.
 "Heterocicloalquila" e "heterociclo" destinam-se a incluir
 açúcares, sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de membros de anel
 de nitrogênio terciário e sistemas de anel carbocíclico e

benzo unidos; além disso, ambos os termos incluem sistemas em que um anel heterocíclico é unido a um grupo arila, conforme definido aqui, ou um grupo heterocíclico adicional. São exemplos de grupos heterocicloalquila aziridinila, 5 azetidinila, 1,3-benzodioxolila, dihidroisoindolila, dihidroisoquinolinila, dihidrocinolinila, dihidrobenzodioxinila, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinila, benzotiazolila, dihidroindolila, dihidropiridinila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxolanila, isoindolinila, 10 morfolinila, piperazinila, pirrolidinila, tetrahidropiridinila, piperidinila, tiomorfolinila e similares. Os grupos heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos, salvo disposição em contrário.

O termo "hidrazinila", conforme empregado aqui, 15 isoladamente ou em combinação, refere-se a dois grupos amino unidos por uma ligação simples, isto é, -N-N-.

O termo "ácido hidroxâmico", conforme empregado aqui, refere-se a $-C(O)ON(R)O(R')$, onde R e R' são da maneira como definidos aqui, ou o ânion "hidroxamato" correspondente, 20 incluindo qualquer sal de ácido hidroxâmico correspondente. Hidroxamato também inclui hidroxamatos reversos de fórmula $-ON(R)O(O)CR'$.

O termo "hidróxi", ou equivalentemente, "hidroxila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em 25 combinação, refere-se a -OH.

O termo "hidroxialquila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo hidróxi ligado à porção molecular principal por meio de um grupo alquila.

30 O termo "imino", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a =N-.

O termo "iminohidróxi", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a =N(OH) e =N-O-.

O termo "isocianato" refere-se a um grupo -NCO.

O termo "isotiocianato" refere-se a um grupo -NCS.

A expressão "cadeia de átomos linear" refere-se à cadeia de átomos reta mais longa selecionada independentemente dentre carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

O termo "inferior", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, significa conter de 1 a 6 átomos de carbonos, inclusive.

O termo "mercaptila" conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo RS-, onde R é conforme definido aqui. O termo "nitro", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a -NO₂.

Os termos "óxi" ou "oxa" conforme empregados aqui, isoladamente ou em combinação, referem-se a -O-.

O termo "oxo", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a =O.

O termo "perhaloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. O termo "perhaloalquila" conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um alquila grupo onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

O termo "fosfoamida", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo fosfato [(OH)₂P(O)O-] no qual um ou mais dos grupos hidroxila foi substituído por nitrogênio, amino ou amido.

O termo "fosfonato" conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo de fórmula ROP(OR')(OR)O- onde R e R' são selecionados do grupo que compreende hidrogênio, alquila, acila, heteroalquila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila,

podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído. "Fosfonato" inclui "fosfato $[(OH)_2P(O)O^-]$ e ânions de ácido fosfórico correlatos que podem formar sais.

Os termos "sulfonato", "ácido sulfônico" e
5 "sulfônico", conforme empregados aqui, isoladamente ou em combinação, referem-se ao grupo $-SO_3H$ e seus ânions, como o ácido sulfônico é empregado na formação do sal.

O termo "sulfanila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S-$.

10 O termo "sulfinila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S(O)-$.

O termo "sulfonila", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S(O)_2-$.

O termo "N-sulfonamido" refere-se a um grupo
15 $RS(=O)_2NR'-$, onde R e R' são conforme definidos aqui.

O termo "S-sulfonamido" refere-se a um grupo $-S(=O)_2NRR'$, sendo R e R' conforme definidos aqui.

Os termos "tia" e "tio", conforme empregados aqui, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo $-S-$ ou
20 um éter onde o oxigênio é substituído por enxofre. Os derivados oxidados do grupo tio, a saber, sulfinila e sulfonila, estão incluídos na definição de tia e tio.

O termo "tiol", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo $-SH$.

25 O termo "tiocarbonila", conforme empregado aqui, quando isolado, inclui tioformila $-C(S)H$ e, em combinação, é um grupo $-C(S)-$.

O termo "N-tiocarbamila" refere-se a um grupo $ROC(S)NR'-$, sendo R e R' conforme definidos aqui. O termo "O-
30 tiocarbamila" refere-se a um grupo $-OC(S)NRR'$, sendo R e R' conforme definidos aqui.

O termo "tiocianato" refere-se a um grupo $-CNS$.

O termo "trihalometanosulfonamido" refere-se a um

grupo $X_3CS(O)_2NR-$, onde X é um halogênio e R, conforme definido aqui.

O termo "trihalometanosulfonila" refere-se a um grupo $X_3CS(O)_2-$, onde X é um halogênio.

5 O termo "trihalometóxi" refere-se a um grupo X_3CO- , no qual X é um halogênio.

O termo "silila tri-substituída", conforme empregado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo silicone substituído nas suas três valências livres
10 pelos grupos relacionados aqui sob a definição de amino substituído. Dentre os exemplos estão: trimetilsilila, terc-butildimetilsilila, trifenilsilila e similares.

Qualquer definição aqui pode ser empregada em combinação com qualquer outra para descrever um grupo
15 compósito estrutural. Por convenção, o elemento de base de qualquer definição deste tipo é o que se liga à porção principal. Por exemplo, o grupo compósito alquilamido representaria um grupo alquila ligado à molécula principal por meio de um grupo amido e o termo alcóxialquila
20 representaria um grupo alcóxi ligado à molécula principal por meio de um grupo alquila.

Quando um grupo é definido como "nulo", isto significa que tal grupo é ausente. Um grupo "nulo" que ocorra entre dois outros grupos também pode ser compreendido como
25 uma queda de grupos de flanco. Por exemplo, se em $-(CH_2)SG_1G_2G_3$, o elemento G_2 for nulo, tal grupo passaria a ser $-(CH_2)SG_1G_3$.

O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo antecedente pode ser substituído ou não-substituído.
30 Quando substituído, os substituintes de um grupo "opcionalmente substituído" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituintes selecionados independentemente dos seguintes grupos ou de um conjunto determinado de grupos,

isoladamente ou em combinação: alquila inferior, alcenila inferior, alquinila inferior, alcanóila inferior, heteroalquila inferior, heterocicloalquila inferior, haloalquila inferior, haloalcenila inferior, haloalquinila inferior, perhaloalquila inferior, perhaloalcóxi inferior, cicloalquila inferior, fenila, arila, arilóxi, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, oxo, acilóxi inferior, carbonila, carboxila, alquilcarbonila inferior, carboxiêster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, inferior alquilamino, arilamino, amido, nitro, tiol, inferior alquiltio, inferior haloalquiltio, inferior perhaloalquiltio, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silila tri-substituída, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinila, tiofeno, furanila, carbamato inferior e uréia inferior. Sois substituintes podem ser unidos para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico unido com cinco, seis ou sete membros que compreende de zero a três heteroátomos, por exemplo, formando metilenodióxi ou etilenodióxi. Um grupo opcionalmente substituído pode ser não-substituído (por exemplo, $-CH_2CH_3$), totalmente substituído (por exemplo, $-CF_2CF_3$), monossubstituído (por exemplo, $-CH_2CH_2F$) ou substituído em um nível em qualquer ponto entre totalmente substituído e monossubstituído (por exemplo, $-CH_2CF_3$). Quando os substituintes são relatados sem qualificação quanto à substituição, tanto a forma substituída quanto a não-substituída são abrangidas. Quando um substituinte é qualificado de "substituído", a forma substituída é especificamente destinada. Além disso, diferentes conjuntos de substituintes opcionais para uma porção específica podem ser definidos conforme a necessidade; nestes casos, a substituição opcional será tal como definida, quase sempre seguida imediatamente da expressão "opcionalmente substituído por".

O termo R ou R', surgindo isoladamente e sem designação de número, salvo definição em contrário, refere-se a uma porção selecionada do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, heteroalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, podendo qualquer dos
5 mesmos ser opcionalmente substituído. Esses grupos R e R' devem ser entendidos como opcionalmente substituídos conforme definido aqui. Caso um grupo R possua designação de número ou não, cada R, incluindo R, R' e R_n, onde n=(1, 2, 3,...n),
10 cada substituinte e termo deve ser entendido como independente dos demais em termos de seleção de um grupo. Na hipótese de qualquer variável, substituinte ou termo (por exemplo, arila, heterociclo, R, etc.) ocorrer mais de uma vez em uma fórmula ou estrutura genérica, sua definição em cada
15 ocorrência independe da definição em cada outra ocorrência. Os versados na técnica reconhecerão ainda que determinados grupos podem ser unidos a uma molécula principal ou ocupar uma posição em uma cadeia de elementos de qualquer das extremidades tal como escrito. Portanto, apenas para
20 exemplificar, um grupo assimétrico como -C(O)N(R)- pode ser ligado à porção principal ou no carbono ou no nitrogênio.

Centros assimétricos ocorrem nos compostos da presente invenção. Esses centros são designados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração dos
25 substituintes em torno dos átomos de carbono quirálicos. Deve-se compreender que a invenção abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo as formas diastereoméricas enantioméricas e epiméricas, bem como isômeros d e isômeros l e misturas dos mesmos.
30 Estereoisômeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de matérias-primas disponíveis no mercado que contenham centros quirálicos ou por preparação de misturas de produtos enantioméricos seguida por separação,

tal como conversão para uma mistura de diastereômeros seguida de separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirálicas, ou qualquer outro método apropriado conhecido na
5 técnica. Compostos de partida de estereoquímica específica são ou disponíveis no mercado ou podem ser produzidos e resolvidos por técnicas já conhecidas. Além disso, os compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros
10 cis, trans, sin, anti entgegen (E) e zusammen (Z), bem como as misturas apropriadas dos mesmos. Além disso, pode haver compostos tautômeros, incluindo tautômeros ceto-enólicos; todos os isômeros tautoméricos são fornecidos pela presente. Além disso, os compostos da presente invenção podem ocorrer
15 em formas insolvatadas e solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis, como etanol em água e similares. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes das formas insolvatadas para fins da presente invenção.

20 O termo "ligação" refere-se a uma ligação covalente entre dois átomos, ou duas porções quando os átomos unidos pela ligação são considerados parte de uma subestrutura maior. A ligação pode ser simples, dupla ou tripla, salvo especificação ao contrário. Uma linha pontilhada entre dois
25 átomos no desenho de uma molécula indica que uma ligação adicional pode estar presente ou ausente nessa posição.

O termo "doença", conforme empregado aqui, destina-se a ser geralmente sinônimo e é empregado indistintamente com os termos "transtorno" e "condição" (como em condição
30 médica), no sentido de que todas refletem uma condição anormal do corpo ou uma de suas partes que impede o funcionamento normal, manifestando-se tipicamente por distinguir sinais e sintomas.

O termo "terapia de combinação" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para tratar uma condição ou transtorno terapêutico descrito no presente documento. Tal administração abrange a co-
5 administração desses agentes terapêuticos de maneira essencialmente simultânea, como em uma única cápsula contendo uma proporção fixa de ingredientes ativos ou cápsulas múltiplas e separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, tal administração abrange também o uso de cada tipo de
10 agente terapêutico de maneira seqüencial. Em qualquer caso, o regime de tratamento trará efeitos benéficos da combinação da droga ao se tratarem as condições ou os transtornos aqui descritos.

"Inibidor de Rho-quinase" é utilizado aqui para
15 referir-se a um composto que exibe um IC50 quanto à atividade da Rho-quinase de não mais do que aproximadamente 100 μ M e, mais tipicamente, não acima de aproximadamente 50 μ M, medido no ensaio de Rho-quinase descrito em linhas gerais logo a seguir. "IC50" significa que a concentração de inibidor que
20 reduz a atividade de uma enzima (por exemplo, Rho-quinase) ao nível meio-máximo. Descobriu-se que determinados compostos representativos da presente invenção apresentavam inibição contra a Rho-quinase. Em algumas modalidades, os compostos apresentam um IC50 quanto à Rho-quinase de até
25 aproximadamente 10 μ M; em outras modalidades, os compostos apresentam um IC50 quanto à Rho-quinase de até aproximadamente 5 μ M; ainda em outras modalidades, compostos apresentam um IC50 quanto à Rho-quinase de não mais do que
30 aproximadamente 1 μ M, conforme medido no Ensaio de Rho-quinase ora descrito. Ainda em outras modalidades, os compostos apresentam um IC50 quanto à Rho-quinase de não mais do que aproximadamente 200 nM.

A expressão "terapeuticamente eficaz" tem por fim

qualificar a quantidade de ingredientes ativos empregados no tratamento de uma doença ou transtorno. Esta quantidade atingirá o objetivo de reduzir ou eliminar a doença ou transtorno referidos.

5 Conforme empregado aqui, a referência ao "tratamento" de um paciente tem por fim incluir a profilaxia. O termo "paciente" significa todos os mamíferos, inclusive seres humanos. São exemplos de pacientes: seres humanos, vacas, cães, gatos, cabras, ovelhas, porcos e coelhos.
10 Preferivelmente, o paciente é um ser humano.

 O termo "pró-droga" refere-se a um composto que é tornado mais ativo in vivo. Alguns dos presentes compostos também podem ocorrer como pró-drogas, segundo descrição em "Hidrolisis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry,
15 Biochemistry and Enzymology" (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). As pró-drogas dos compostos ora descritos são formas estruturalmente modificadas do composto que passam imediatamente por mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer o composto.
20 Além disso, as pró-drogas podem ser convertidas no composto por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, as pró-drogas podem ser lentamente convertidas em um composto quando colocado em reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico apropriados.
25 As pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que o composto, ou droga inicial. Elas podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral, ainda que a droga inicial não seja. A pró-droga também pode apresentar melhor
30 solubilidade em composições farmacêuticas em relação à droga inicial. Uma grande variedade de derivados de pró-droga é conhecida na técnica, como as que tomam por base clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa da pró-droga. Um exemplo,

sem limitação, de uma pró-droga seria um composto administrado como um éster (a "pró-droga"), mas que depois é metabolicamente hidrolisado em ácido carboxílico, a entidade ativa. Outros exemplos incluem derivados de peptidila de um
5 composto. O termo "pró-droga terapeuticamente aceitável", refere-se às pró-drogas ou zwitterions que se mostram apropriados para o uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade indevida, irritação e resposta alérgica, sendo comensurados com uma relação razoável de risco/benefício e
10 efetivos para o uso pretendido para os mesmos.

Os compostos da presente invenção podem ocorrer como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui os compostos relacionados acima sob a forma de sais, incluindo sais de adição de ácido. Dentre os sais adequados
15 estão os formados tanto com ácidos orgânicos quanto inorgânicos. Esses sais de adição de ácido serão normalmente farmaceuticamente aceitáveis. No entanto, sais de sais não-farmaceuticamente aceitáveis podem ser úteis na preparação e purificação do composto em questão. Sais de adição básicos
20 também podem ser formados e farmaceuticamente aceitáveis. Para uma discussão mais completa acerca da preparação e seleção de sais, vide "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurique, Suíça, 2002).

25 O termo "sal terapeuticamente aceitável", conforme empregado aqui, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos da presente invenção que sejam solúveis ou dispersíveis em água ou óleo e terapeuticamente aceitáveis, conforme definição neste documento. Os sais podem ser
30 preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos ou separadamente, por reação do composto adequado sob a forma de base livre com um ácido apropriado. Dentre os sais de adição de ácido representativos estão: acetato,

adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digliconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, 5 hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, 10 pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato (p-tosilato) e undecanoato. Também, grupos 15 básicos nos compostos da presente invenção podem ser quaternizados com cloretos de metila, etila, propila e butila, brometos e iodetos; sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e esterila; e brometos de benzila e 20 fenetila. São exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição terapeuticamente aceitáveis ácidos inorgânicos como hidrocloreto, hidrobromídrico, sulfúrico, fosfórico e ácidos orgânicos como oxálico, maléico, succínico e cítrico. Os sais também podem ser formados por coordenação 25 dos compostos com um metal alcalino ou íon alcalino terroso. Desta forma, a presente invenção contempla sais de sódio, potássio, magnésio e cálcio dos compostos ora divulgados e similares.

Sais de adição básicos podem ser preparados durante 30 o isolamento final e purificação dos compostos por reação de um grupo carboxila com uma base adequada, como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um cátion metálico ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária.

Dentre os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis estão lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, bem como cátions de amina quaternária não-tóxica, como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, 5 trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, *N,N*-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina e *N,N*-dibenziletilenodiamina. Outras aminas 10 orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base são: etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina e piperazina.

Embora seja possível administrar os compostos da presente invenção como produto químico cru, também se pode 15 apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Neste sentido, são fornecidas aqui formulações farmacêuticas que compreendem um ou mais de determinados compostos da presente invenção, ou um ou mais ésteres de sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, amidas ou solvatos dos mesmos, 20 juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(eis)" no sentido de serem compatíveis com os demais ingredientes de formulação e não prejudiciais ao 25 recipiente do mesmo. Uma formulação apropriada depende da rota de administração escolhida. Qualquer das técnicas, veículos e excipientes bem conhecidos pode ser empregado como adequado e compreendido na técnica; por exemplo, nas Ciências Farmacêuticas de Remington. As composições farmacêuticas ora 30 divulgadas podem ser produzidas de qualquer maneira conhecida na técnica, por exemplo, por meio de mistura convencional, processos de dissolução, granulação, confecção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulamento, aprisionamento ou

compressão.

As formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-articular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), muito embora a rota mais adequada possa depender, por exemplo, da condição e do transtorno do recipiente. As formulações podem ser apresentadas convenientemente em dosagem unitária e ser preparadas por um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Tipicamente, esses métodos incluem a etapa de associar um composto da presente invenção ou um éster de sal farmacêuticamente aceitável, amida, pró-droga ou solvato da mesma ("ingrediente ativo") ao veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas ao se associar uniforme e profundamente o ingrediente ativo com veículos líquidos ou sólidos finamente divididos ou ambos, e posteriormente, se necessário, moldar o produto na formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, como cápsulas, drágeas ou tabletes, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como pó ou grânulos; como solução ou suspensão em líquido aquoso ou a não-aquoso; ou como emulsão líquida óleo-em-água ou água-em-óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como bolo, eletuário ou pasta.

Dentre os preparados farmacêuticos que podem ser utilizados oralmente estão tabletes, cápsulas do tipo push-fit confeccionadas em gelatina, bem como cápsulas macias e vedadas feitas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. Os tabletes podem ser confeccionados por

compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados por compressão, em uma máquina apropriada, do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre como pó ou
5 grânulos, opcionalmente misturados com aglutinantes, diluentes inertes, ou agentes de lubrificação, de superfície ativa ou dispersantes. Os tabletes moldados podem ser produzidos por moldagem, em uma máquina apropriada, de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido
10 inerte. Opcionalmente, os tabletes podem ser revestidos ou marcados, podendo ser formulados para proporcionar uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo no mesmo. Todas as formulações para administração oral devem ocorrer em dosagens adequadas para tal administração. As cápsulas push-
15 fit podem conter os ingredientes ativos em admistura com filler como lactose, aglutinantes como gomas e/ou lubrificantes como talco ou estereato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em
20 líquidos apropriados, como óleos graxos, parafina líquida ou glicóis de polietileno líquidos. Além disso, é possível adicionar estabilizadores. Os núcleos de drácea são fornecidos com revestimentos apropriados. Para esta finalidade, podem ser utilizadas soluções de açúcar
25 concentradas que opcionalmente podem conter goma arábica, talco, polivinil-pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou revestimentos
30 de dráneas para identificação ou caracterização de diferentes combinações de doses de composto ativo.

Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, por

injeção de bolo ou infusão contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas sob a forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. As composições podem tomar a forma
5 de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, podendo conter agentes formuladores como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose única ou de doses múltiplas como, por exemplo, ampolas e frascos vedados,
10 podendo ser armazenadas sob a forma de pó ou em condução seca a frio (liofilizada), exigindo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água salina ou água estéril livre de pirogênio, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a
15 partir de pós-estéreis, grânulos e tabletes do tipo descrito anteriormente.

Dentre as formulações para administração parenteral estão soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas (oleosas) dos compostos ativos, que podem conter
20 antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e espessantes. São solventes ou veículos lipofílicos adequados óleos graxos como óleo de gergelim, ou
25 ésteres de ácido graxo sintéticos, como oleato de etila ou triglicérides, ou lipossomas. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como sódio carboximetilcelulose, sorbitol ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter
30 estabilizadores ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos, a fim de permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Além das formulações descritas anteriormente, os

compostos também podem ser formulados como um preparado. Essas formulações de ação lenta podem ser administradas por implantação (por exemplo, de forma subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Desta forma, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados pouco solúveis, por exemplo, como um sal pouco solúvel.

Para a administração bucal ou sublingual, as composições podem se apresentar sob a forma de tabletes, losangos, pastilhas ou géis formulados de maneira convencional. Essas composições podem compreender o ingrediente ativo em uma base com sabor, como sacarose e acácia, ou tragacanto.

Os compostos também podem ser formulados em composições retais, como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo convencionais bases de supositório como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou outros glicerídeos.

Determinados compostos da presente invenção podem ter administração tópica, ou seja, não-sistêmica. Isto inclui a aplicação de um composto da presente invenção externamente à epiderme ou à cavidade bucal e a instilação desse composto no ouvido, olho ou nariz, de modo que o composto não penetra significativamente na corrente sangüínea. Em contrapartida, a administração sistêmica refere-se à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular. Dentre as formulações adequadas para administração tópica estão preparados líquidos ou semi-líquidos adequados para penetração pela pele até o local da inflamação, como géis, linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas e gotas adequados para administração no olho ou no nariz. O ingrediente ativo para administração tópica pode compreender,

por exemplo, de 0,001% a 10% w/w (em peso) de formulação. Em algumas modalidades, o ingrediente ativo pode compreender até 10% w/w. Em outras modalidades, pode compreender menos de 5% w/w. Em algumas modalidades, o ingrediente ativo pode
5 compreender de 2% w/w a 5% w/w. Em outras modalidades, pode compreender de 0,1% a 1% w/w de formulação.

Géis para administração tópica ou transdérmica podem compreender, em geral, uma mistura de solventes voláteis, não-voláteis e água. Em algumas modalidades, o
10 componente de solvente volátil do sistema de solvente tamponado pode incluir álcoois de alquila inferior (C_1-C_6), glicóis de alquila inferior e polímeros de glicol inferior. Em outras modalidades, o solvente volátil é etanol. Acredita-se que o componente de solvente volátil age como um
15 facilitador da penetração, embora também produza um efeito refrescante na pele quando evapora. A porção de solvente não-volátil do sistema de solvente tamponado é selecionada a partir de glicóis de alquilenos inferiores e polímeros de glicol inferior. Em algumas modalidades, é utilizado
20 propilenoglicol. O solvente não-volátil retarda a evaporação do solvente volátil e reduz a pressão do vapor do sistema de solvente tamponado. A quantidade deste componente de solvente não-volátil, assim como ocorre com o solvente volátil, é determinada pelo composto farmacêutico ou droga sendo
25 utilizado. Havendo muito pouco do solvente não-volátil no sistema, o composto farmacêutico pode cristalizar devido à evaporação do solvente volátil, embora um excesso possa resultar em falta de biodisponibilidade devido à baixa liberação de droga da mistura de solvente. O componente de
30 tampão do sistema de solvente tamponado pode ser selecionado de qualquer tampão normalmente empregado na técnica; em algumas modalidades, utiliza-se água. Uma relação comum de ingredientes é de aproximadamente 20% de solvente não-

volátil, aproximadamente 40% de solvente volátil e cerca de 40% de água. Há diversos ingredientes opcionais que podem ser adicionados à composição tópica. Entre eles estão, sem limitação, quelantes e agentes gelantes. Entre os agentes
5 gelantes apropriados podem estar, sem limitação, derivados de celulose semi-sintéticos (como hidroxipropilmetilcelulose), polímeros sintéticos e agentes cosméticos.

As loções incluem as adequadas para aplicação na pele ou no olho. Uma loção oftalmológica pode compreender uma
10 solução aquosa estéril contendo opcionalmente um bactericida e que pode ser preparada por métodos similares aos empregados para a preparação de gotas. Loções ou linimentos para aplicação na pele também podem incluir um agente para acelerar a secagem e resfriar a pele, como um álcool ou uma
15 acetona e/ou um umidificante como glicerol ou um óleo, como os óleos de mamona ou de amendoim.

Cremes, ungüentos ou pastas são formulações semi-sólidas do ingrediente ativo para aplicação externa. Podem ser produzidos ao se misturar o ingrediente ativo em formato
20 bem reduzido ou em pó, isoladamente ou em solução ou suspensão em fluido aquoso ou não-aquoso, com a ajuda de equipamentos adequados, com uma base gordurosa ou não-gordurosa. A base pode compreender hidrocarbonetos como parafina dura, mole ou líquida, glicerol, cera de abelha, um
25 sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural, como os óleos de amêndoa, milho, amendoim, mamona ou oliva; gordura de lã ou seus derivados ou um ácido graxo como ácido esteárico ou oléico juntamente com um álcool como o propilenoglicol, ou a macrogel. A formulação pode incorporar
30 qualquer agente ativo de superfície adequado, como um tensoativo aniônico, catiônico ou não-iônico, como um éster de sorbitano ou um derivado de polioxietileno do mesmo. Agentes de suspensão como gomas naturais, celulose derivados

ou materiais inorgânicos como sílicas silicáceas e outros ingredientes como lanolina, também pode ser incluídos.

As gotas podem compreender soluções ou suspensões aquosas ou oleosas estéreis, podendo ser preparadas ao se
5 dissolver o ingrediente ativo em uma solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado e, em algumas modalidades, incluir um agente ativo de superfície. A solução resultante pode então ser clarificada por filtração, transferida para um recipiente
10 adequado, o qual é então vedado e esterilizado em autoclave ou a 98-100°C por meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida ao recipiente mediante uma técnica asséptica. São exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas
15 nitrato ou acetato de fenilmercúrio (0,002%), cloreto de benzalcônio (0,01%) e acetato de clorexidina (0,01%). São solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa glicerol, álcool diluído e propilenoglicol.

Formulações para administração tópica na boca, por
20 exemplo, de forma bucal ou sublingual, incluem losangos compreendendo o ingrediente ativo em uma base dotada de sabor, como sacarose, acácia ou tragacanto, e pastilhas contendo o ingrediente ativo em uma base como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

25 Para administração por inalação, os compostos podem ser dispensados convenientemente a partir de um insuflador, pacotes pressurizados de nebulizador ou outros meios convenientes de entregar um spray de aerossol. Os pacotes pressurizados podem conter um propulsor adequado como
30 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada ao se providenciar uma válvula

para liberar a quantidade medida. Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, os compostos segundo a invenção podem ter a forma de uma composição seca em pó, por exemplo, uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada como lactose ou amido. A composição em pó pode se apresentar sob a forma de dosagem unitária, por exemplo, em cápsulas, cartuchos, gelatina ou pacotes em bolha a partir dos quais se pode administrar o pó com a ajuda de um inalador ou insuflador.

10 Constituem formulações de dosagem unitária preferidas as que contêm uma dose eficaz, segundo consta do presente documento, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente ativo.

 Deve-se compreender que, além dos ingredientes mencionados especificamente acima, as formulações supramencionadas podem incluir outros agentes convencionais na técnica no que diz respeito ao tipo de formulação em questão, por exemplo, os adequados para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

20 Os compostos podem ser administrados oralmente ou via injeção a uma dose de 0,1 a 500 mg/kg por dia. A faixa da dose para seres humanos adultos varia em geral de 5 mg a 2 g/dia. Tabletes ou outras formas de apresentação fornecidas em unidades discretas pode convenientemente conter uma quantidade de um ou mais compostos que seja eficaz nessa dosagem ou um múltiplo da mesma, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, normalmente em torno de 10 mg a 200 mg.

30 A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma forma em dosagem única variará conforme o hospedeiro tratado e o modo específico de administração.

 Os compostos podem ser administrados de diversas

maneiras como, por exemplo, por via oral, tópica ou por injeção. A quantidade exata de composto administrada a um paciente será responsabilidade do médico que acompanha o caso. O nível de dose específico para qualquer paciente em
5 especial dependerá de uma série de fatores, como a atividade do composto específico empregado, idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dietas, tempo de administração, rota de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, o transtorno exato que se esteja tratando e a gravidade da
10 indicação ou condição que se esteja tratando. Além disso, a rota de administração pode variar dependendo da condição e sua gravidade.

Em algumas ocasiões, pode convir administrar pelo menos um dos compostos ora descritos (ou um éster de sal
15 farmacêuticamente aceitável, ou pró-droga do mesmo) em combinação com outro agente terapêutico. Apenas para exemplificar, se um dos efeitos colaterais sofridos por um paciente ao receber um dos compostos aqui descritos for hipertensão, pode ser conveniente administrar um agente anti-
20 hipertensivo em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, apenas para exemplificar, pode-se aumentar a eficácia terapêutica de um dos compostos aqui descritos com a administração de um adjuvante (isto é, por si só, o adjuvante tem apenas um benefício terapêutico mínimo, sendo que, em
25 combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico geral ao paciente é aumentado). Ou, apenas para exemplificar, pode-se aumentar o benefício usufruído por um paciente mediante a administração de um dos compostos aqui descritos com outro agente terapêutico (o que também inclui
30 um regime terapêutico) que também apresenta benefício terapêutico. Apenas para exemplificar, em um tratamento de diabetes que envolva a administração de um dos compostos aqui descritos, pode resultar maior benefício terapêutico ao se

fornecer ao paciente outro agente terapêutico contra a diabetes. Em qualquer caso, independentemente da doença, do transtorno ou da condição que se esteja tratando, o benefício geral usufruído pelo paciente pode simplesmente ser aditivo
5 dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode usufruir de um benefício sinérgico.

Em qualquer caso, os agentes terapêuticos múltiplos (pelo menos um dos quais é um composto da presente invenção) podem ser administrados em qualquer ordem ou mesmo
10 simultaneamente. Se simultaneamente, os agentes terapêuticos múltiplos podem ser fornecidos em forma única, unificada, ou em formas múltiplas (apenas para exemplificar, como uma única pílula ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em doses múltiplas, ou ambos podem
15 ser dados como doses múltiplas. Caso não sejam simultâneos, o tempo entre as doses múltiplas pode ter qualquer duração, variando de alguns minutos a quatro semanas.

Portanto, em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para tratar transtornos mediados por Rho-quinase em seres humanos ou animais com necessidade desse
20 tratamento que compreende a administração ao citado indivíduo ou animal de uma quantidade de um composto da presente invenção eficaz na redução ou prevenção do referido transtorno na pessoa ou no animal, em combinação com pelo
25 menos um agente adicional para o tratamento de tal transtorno conhecido na técnica. Em um aspecto relacionado, a presente invenção fornece composições terapêuticas que contêm pelo menos um composto da presente invenção em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento de transtornos
30 mediados por Rho-quinase.

Compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de doença, transtornos e condições mediados por Rho-quinase. Em algumas modalidades, os referidos compostos

podem ser empregados no tratamento de dor aguda e crônica e inflamação. Os compostos da presente invenção podem ser úteis para tratar pacientes com neuropatia, dor neuropática ou dor inflamatória, como distrofia simpático-reflexa/causalgia (lesão do nervo), neuropatia periférica (inclusive neuropatia diabética), dor cancerosa intratável, síndrome dolorosa complexa regional e neuropatia de aprisionamento (síndrome do túnel do carpo). Os compostos também podem ser úteis no tratamento de dor associada a herpes-zóster aguda ("cobreiro"), neuralgia pós-herpética (PHN) e síndromes dolorosas associadas, como dor ocular. Os compostos podem ainda ser úteis como analgésicos no tratamento de dor como a analgesia cirúrgica, ou como antipirético para o tratamento da febre. As indicações de dor incluem, sem limitação, dor pós-cirúrgica por vários procedimentos cirúrgicos como o pós-cirúrgico cardíaco, dor dental/extração dental, dor resultante de câncer, dor muscular, mastalgia, dor resultante de ferimentos dérmicos, dor lombar, cefaléias de várias etiologias, incluindo enxaqueca e similares. Os compostos também podem ser úteis no tratamento de transtornos relacionados à dor, como alodinia tátil e hiperalgesia. A dor pode ser somatogênica (nociceptiva ou neuropática), aguda e/ou crônica. O inibidor de Rho-quinases da presente invenção também pode ser útil em condições onde NSAIDs, morfina ou opiáceos de fentanila e/ou outros analgésicos opióides seriam tradicionalmente administrados.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser utilizados no tratamento ou na prevenção da tolerância a opiáceos em pacientes que necessitem de analgésicos opiáceos pré-tratados e de tolerância à benzodiazepina em pacientes que tomam benzodiazepinas e outro comportamento de dependência, por exemplo, dependência de nicotina, alcoolismo e transtornos alimentares. Os compostos e métodos da presente

invenção podem ainda ser úteis no tratamento ou na prevenção de sintomas da abstinência de drogas como, por exemplo, no tratamento ou na prevenção dos sintomas de abstinência de opiáceo, álcool ou tabaco.

5 Além disso, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar a resistência à insulina e demais transtornos metabólicos como a aterosclerose, tipicamente associados a uma sinalização inflamatória exagerada.

10 A presente invenção abrange métodos terapêuticos que empregam um novo inibidor seletivo de Rho-quinases para tratar ou evitar doenças ou condições respiratórias, incluindo métodos terapêuticos de uso na medicina para evitar e tratar uma doença ou condição respiratória como: condições asmáticas incluindo asma induzida por alergênico, asma
15 induzida por exercício, asma induzida por poluição, asma induzida pelo frio e asma induzida por vírus; doenças relacionadas à asma como hiper-reatividade das vias aéreas e doenças das vias respiratórias pequenas; doenças pulmonares obstrutivas crônicas incluindo bronquite crônica com fluxo de
20 ar normal, bronquite crônica com obstrução do fluxo de ar (bronquite obstrutiva crônica), enfisema, bronquite asmática e doença bolhosa; e demais doenças pulmonares envolvendo inflamação, dentre as quais bronquiolite, bronquioestasia, fibrose cística, doença dos criadores de aves, pulmão de
25 fazendeiro, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, lesão por aspiração ou inalação, embolia gordurosa no pulmão, inflamação por acidose do pulmão, edema pulmonar agudo, doença aguda das montanhas, hipertensão pulmonar aguda, hipertensão pulmonar persistente
30 do recém-nascido, síndrome de aspiração neonatal, doença da membrana hialina, tromboembolia pulmonar aguda, reações à heparina e protamina, sepse, estado asmático, hipoxia, dispnéia, hiperapnéia, hiperinflação, hipoxemia e tosse.

Além disso, os compostos aqui divulgados seriam utilizados no tratamento de transtornos alérgicos como reação de hipersensibilidade de tipo tardio, dermatite alérgica de contato, rinite alérgica e sinusite crônica.

5 Outros transtornos ou condições que podem ser tratados pelos compostos da presente invenção compreendem inflamação e transtornos relacionados. Os compostos da presente invenção podem ser úteis como agentes antiinflamatórios com o benefício adicional de possuir
10 efeitos colaterais significativamente menos prejudiciais. Os compostos podem ser úteis para tratar artrite, incluindo, sem limitação, artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite
15 psoriática, artrite reativa (síndrome de Reiter) e artrite pirogênica e doenças autoimunes, dentre as quais lúpus eritematoso sistêmico, síndromes hemolíticas, hepatite autoimune, autoimune neuropatia, vitiligo (tiroidite autoimune), tiroidite de Hashimoto, anemias, miosite, como a
20 polimiosite, alopecia greata, síndrome de Goodpasture, hipofite e fibrose pulmonar.

Os compostos também podem ser úteis no tratamento de osteoporose e demais transtornos relacionados aos ossos.

Esses compostos também podem ser utilizados para
25 tratar condições gastrointestinais como esofagite de refluxo, diarreia, doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, gastrite, síndrome do intestino irritável, doença de Graves (hipertireoidismo), enterocolite necrosante e colite ulcerativa. Os compostos também podem ser utilizados no
30 tratamento de inflamação pulmonar, como a associada a infecções virais e fibrose cística.

Além disso, os compostos da invenção também podem ser úteis em pacientes de transplante de órgão isoladamente

ou em combinação com imunomoduladores convencionais. São exemplos de condições a serem tratadas nesses pacientes: reação hospedeiro-enxerto (isto é, doença de hospedeiro-enxerto), rejeições aloenxerto (por exemplo, rejeição de aloenxerto aguda e rejeição de aloenxerto crônica), lesão de 5 reperfusão por transplante e rejeição de transplante prematura (por exemplo, rejeição de aloenxerto aguda).

Os compostos da invenção podem ainda ser úteis no tratamento de prurite e vitiligo.

10 Os compostos da presente invenção também podem ser úteis no tratamento de danos a tecido em doenças como doenças vasculares, cefaléias de enxaqueca, periarterite nodosa, tiroidite, anemia aplástica, Doença de Hodgkin, esclerodermia, febre reumática, diabetes tipo I, doença neuromuscular das 15 juntas, dentre as quais miastenia grave, doença da substância branca, como a esclerose múltipla, sarcoidose, nefrite, síndrome nefrótica, histiocitose das células de Langerhans, glomerulonefrite, lesão por reperfusão, pancreatite, cistite intersticial, síndrome de Behçet, polimiosite, gengivite, 20 periodontite, hipersensibilidade, inchaço em virtude de lesão, isquemias, como incluindo isquemia do miocárdio, cardiovascular isquemia e isquemia secundária a ataque cardíaco, cirrose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular 25 cerebral, lesão de isquemia-reperfusão, disfunção múltipla de órgãos, restenose, incluindo restenose pós-cirurgia de marca-passo coronariano e similares.

Os compostos da presente invenção também podem ser úteis no tratamento de determinadas doenças e transtornos do 30 sistema nervoso. Os transtornos do sistema nervoso central em que a inibição da Rho-quinase pode ser útil incluem demências corticais incluindo o mal de Alzheimer e deficiência cognitiva leve (MCI), dano ao sistema nervoso central

resultante de acidente vascular cerebral, isquemias, como isquemia cerebral (tanto isquemia focal quanto acidente vascular cerebral trombótico) e isquemia global (por exemplo, secundária a ataque cardíaco) e trauma. Os transtornos neurodegenerativos em que a inibição da Rho-quinase pode ser útil incluem degeneração do nervo ou necrose do nervo em transtornos como hipoxia, hipoglicemia, epilepsia e em casos de trauma ao sistema nervoso central (CNS) (como lesão da medula espinhal e da cabeça), convulsões por oxigênio hiperbárico e toxicidade, demência (por exemplo, demência pré-senil) e demência relacionada à AIDS, caquexia, Coreia de Sydenham, doença de Huntington, mal de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose múltipla, síndrome de Korsakoff e imbecilidade relativa a transtorno de vaso cerebral. Entre os demais transtornos em que a inibição da Rho-quinase pode se mostrar útil estão neuropatias do sistema nervoso central e periférico (incluindo, por exemplo, neuropatia de IgA, neuropatia membranosa e neuropatia idiopática), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, mielite transversa, doença de Gullain-Barre, encefalite e cânceres do sistema nervoso. Dentre os transtornos da função CNS nos quais os inibidores de Rho-quinases podem ser empregados estão os transtornos do sono, esquizofrenia, depressão, depressão ou outros sintomas associados com a Síndrome Pré-menstrual (PMS) e ansiedade.

Além disso, os compostos da presente invenção também podem ser úteis na inibição da atividade da Rho-quinase para a melhora de transtornos sistêmicos como choque hemorrágico séptico e/ou tóxico induzido por uma ampla variedade de agentes; como terapia com citocinas, como TNF, IL-1 e IL-2; e como adjuvante da imunossupressão de curto prazo na terapia de transplante.

Ainda entre os demais transtornos ou condições que

podem ser tratados pelos compostos da presente invenção estão a prevenção ou tratamento de câncer, como câncer colo-retal e câncer de mama, pulmão, próstata, bexiga, bacia e pele. Os compostos da invenção podem ser utilizados no tratamento e na
5 prevenção de neoplasias que compreendem, sem limitação, câncer de cérebro, câncer ósseo, leucemia, linfoma, neoplasia derivada de célula epitelial (carcinoma epitelial) como carcinoma de células basais, adenocarcinoma, câncer gastrointestinal como câncer labial, câncer bucal, câncer de
10 esôfago, câncer de intestino delgado e câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer cervical, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer de pele, como cânceres de células escamosas e células basais, câncer de próstata,
15 carcinoma das células renais e outros cânceres conhecidos que afetam as células epiteliais em todo o corpo. A neoplasia pode ser selecionada dentre câncer gastrointestinal, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer de
20 pulmão, câncer de mama e câncer de pele, como os cânceres de células escamosas e células basais. Os presentes compostos e métodos também podem ser utilizados para tratar a fibrose que ocorre com a terapia de radiação. Os presentes compostos e métodos podem ser utilizados para tratar indivíduos com
25 pólipos adenomatosos, incluindo os com polipose adenomatosa familiar (FAP). Além disso, os presentes compostos e métodos podem ser utilizados para evitar que se formem pólipos em pacientes com risco de FAP.

Os compostos da presente invenção podem ser
30 empregados no tratamento de doenças oftalmológicas, como vista seca, glaucoma, neovascularização da córnea, neurite óptica, síndrome de Sjogren, degeneração dos gânglios da retina, ocular isquemia, retinite, retinopatias, uveíte,

fotofobia ocular e de inflamação e dor associada a lesão aguda do tecido ocular. Especificamente, os compostos podem ser utilizados para tratar retinopatia glaucomatosa e/ou retinopatia diabética. Os compostos também podem ser utilizados para tratar inflamação ou dor pós-operatória de
5 cirurgia oftalmológica como as de catarata e refrativa.

Os compostos da presente invenção podem ser empregados no tratamento de cólicas menstruais, dismenorréia, parto prematuro, endometriose, tendinite, bursite, condições
10 relacionadas à pele, como psoríase, eczema, queimaduras, queimadura de sol, dermatite, pancreatite, hepatite, líquen plano, esclerite, escleroderma, dermatomiosite e similares. Outras condições em que os compostos da presente invenção podem ser empregados incluem diabetes (tipo I ou tipo II),
15 miocardite, angiogênese patológica e aneurisma aórtico.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados no tratamento de doenças cardiovasculares como angina, vasoespasma da artéria coronária, enfarte do miocárdio, isquemia coronária, insuficiência cardíaca
20 congestiva, vasculopatia de aloenxerto cardíaco, doença no enxerto de veia e restenose vascular, lesão de isquemia-reperusão, vasoespasma arterial cerebral, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertensão renal e outros transtornos
25 hipertensivos secundários, aterosclerose e disfunção erétil.

Os presentes compostos também podem ser utilizados in co-terapias, parcial ou totalmente, em vez de outras terapias antiinflamatórias convencionais, como juntamente com esteróides, NSAIDs, inibidores seletivos de COX-2, inibidores
30 de 5-lipoxigenase, antagonistas de LTB₄ e inibidores de hidrolase LTA₄. Os compostos da presente invenção também podem ser empregados para evitar danos a tecido quando combinados terapeuticamente com agentes antibacterianos ou

antivirais.

Células diferenciadas produzidas a partir de células hES podem ser úteis no tratamento de doenças degenerativas cujos sintomas são causados pela perda de alguns tipos específicos de células. Tipos específicos de neurônios foram gerados a partir de células de rato ES (mES) e métodos de diferenciação seletiva similares foram aplicados a células hES. No entanto, células hES apresentaram uma cultura tecnicamente muito mais difícil do que as células mES, manifestando propriedades problemáticas, como crescimento lento e insensibilidade ao fator inibitório de leucemia de substância trófica (LIF). Além disso, as células hES são vulneráveis a apoptose mediante destacamento celular e dissociação. Elas passam por uma morte celular intensa sobretudo depois de uma dissociação completa, sendo a eficiência de clonagem de células hES dissociadas em geral $\leq 1\%$. Portanto, células hES são difíceis, quando não impossíveis, de usar em cultura de dissociação, o que é importante para esses procedimentos como isolamento clonal após transferência de genes e indução à diferenciação. A baixa sobrevivência de células-tronco embrionárias humanas (hES) após a dissociação celular constitui um obstáculo à pesquisa, impedindo manipulações, como a subclonagem.

Uma prova recente sugere que a adição de inibidores seletivos de Rho-quinase pode fazer com que as células hES cresçam e se diferenciem como as células mES sob condições de cultura desfavoráveis, como dissociação e suspensão. Tem-se mostrado que a inibição da Rho-quinase diminui significativamente a apoptose induzida por dissociação, aumenta a eficiência de clonagem (de aproximadamente 1% para cerca de 27%) e facilita a subclonagem após a transferência de genes em células hES. A melhora da eficiência de clonagem conferida à inibição da Rho-quinase pode ser particularmente

vantajosa para isolar clones relativamente raros (por exemplo, os destinados a recombinação homóloga) e reclonar células hES a fim de obter uma qualidade uniforme de célula. Além disso, células hES dissociadas tratadas com inibidores
5 seletivos de Rho-quinase são protegidas contra a apoptose mesmo em cultura em suspensão livre de soro (SFEB), agregados flutuantes, sobrevivendo e se diferenciando tal como as células ES de rato cultivadas em SFEB.

São muitos os métodos para a produção ou derivação
10 de células hES. Por exemplo, células-tronco embrionárias humanas (phESC) partenogenéticas histocompatíveis podem ser derivadas de blastocistos partenogenéticos humanos. Espera-se que a utilidade do inibidor de Rho-quinases divulgada acima, bem como os métodos abaixo, se aplique a qualquer célula hES
15 que demonstre uma morfologia e/ou propriedades típicas de célula hES, independentemente da origem.

Neste sentido, a invenção contempla o uso de determinados compostos e composições aqui divulgados: para reduzir a apoptose de células-tronco embrionárias humanas;
20 aumentar a sobrevivência de células-tronco embrionárias humanas; aumentar a eficiência de clonagem de células-tronco embrionárias humanas após a transferência de genes; e aumentar a diferenciação de células-tronco embrionárias humanas cultivadas. Em outras modalidades, tal prevenção de
25 apoptose de células-tronco embrionárias humanas e/ou o aumento da sobrevivência de células-tronco embrionárias humanas ocorrem em cultura dissociada, como, por exemplo, cultura em suspensão livre de soro (SFEB).

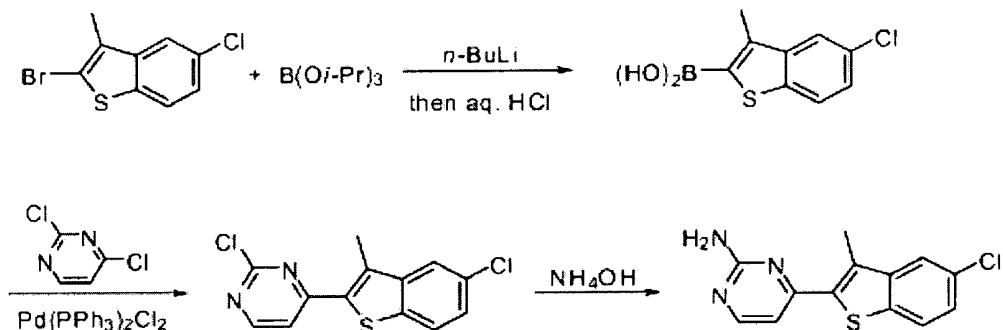
Alem de úteis para o tratamento em seres humanos,
30 os compostos e formulações da presente invenção também se mostram úteis para o tratamento veterinário de animais de estimação, animais exóticos e animais de fazenda, como mamíferos, roedores e similares. Dentre os animais preferidos

estão cavalos, cães e gatos.

Métodos Sintéticos Gerais para o Preparo de Compostos

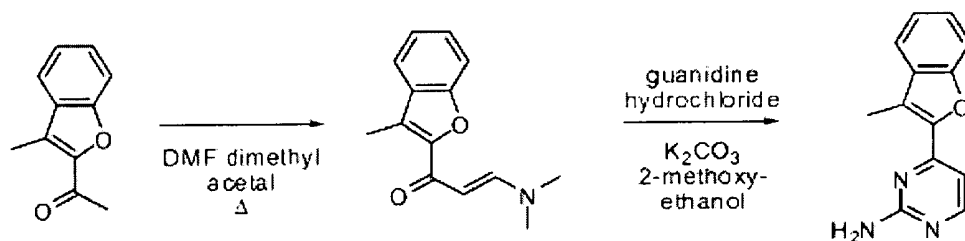
Os seguintes esquemas podem ser utilizados para a prática da presente invenção.

ESQUEMA 1



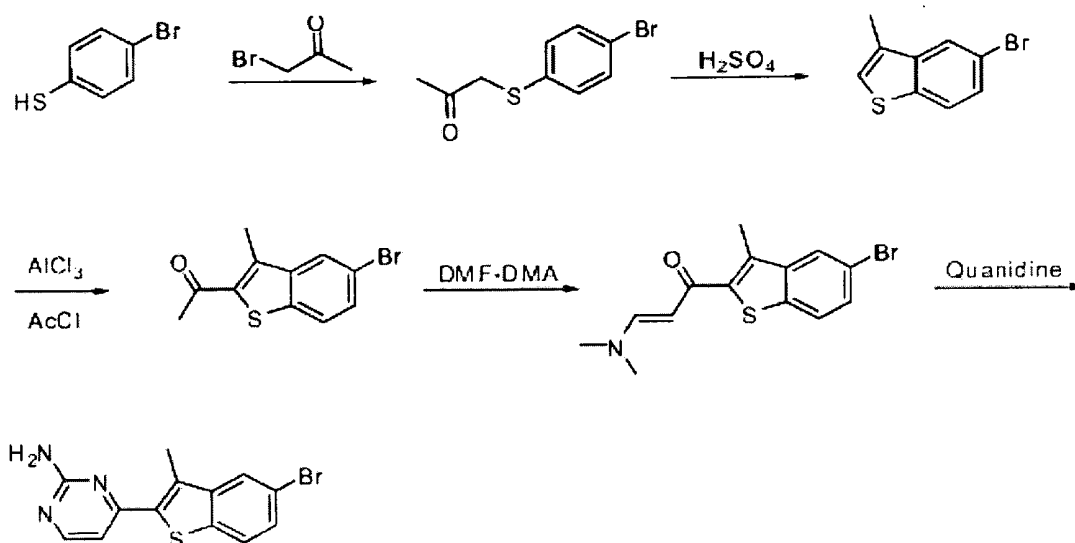
Os exemplos 1-2 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 1.

ESQUEMA 2



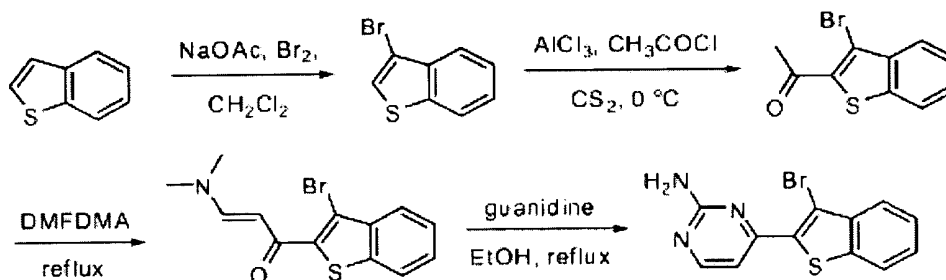
Os exemplos 3-12 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 2.

ESQUEMA 3



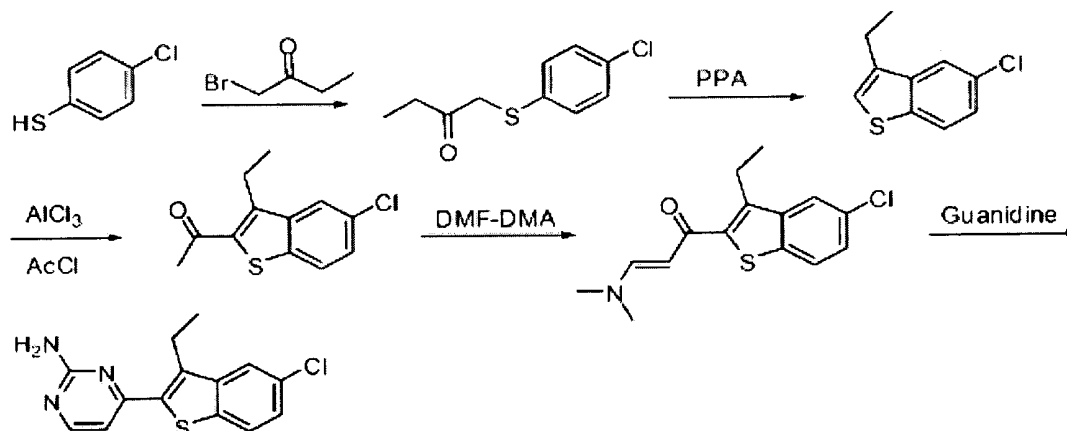
Os exemplos 13-14 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 3.

ESQUEMA 4



5 O exemplo 15 pode ser sintetizado utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 4.

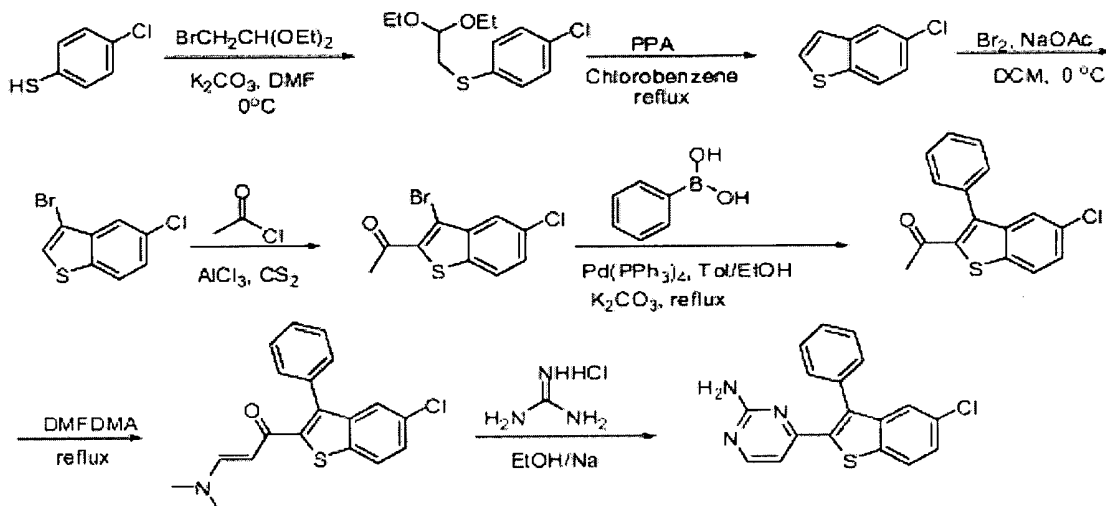
ESQUEMA 5



O exemplo 16 pode ser sintetizado utilizando-se o

procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 5.

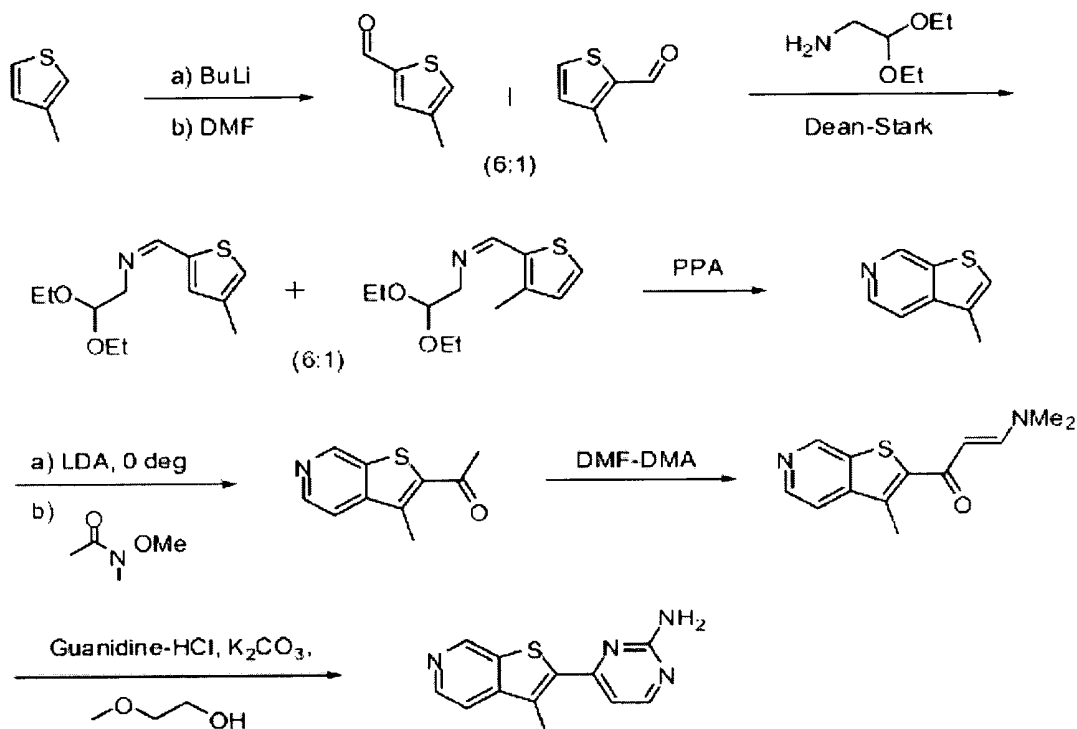
ESQUEMA 6



O exemplo 17 pode ser sintetizado utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 6.

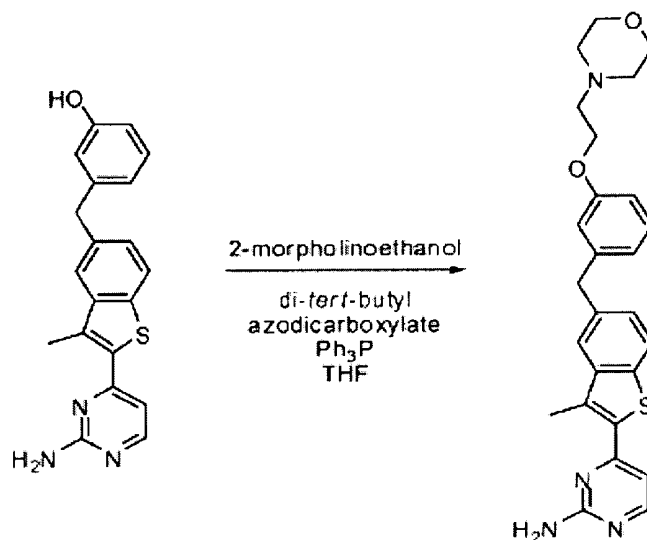
5

ESQUEMA 7



Os exemplos 18-28 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 7.

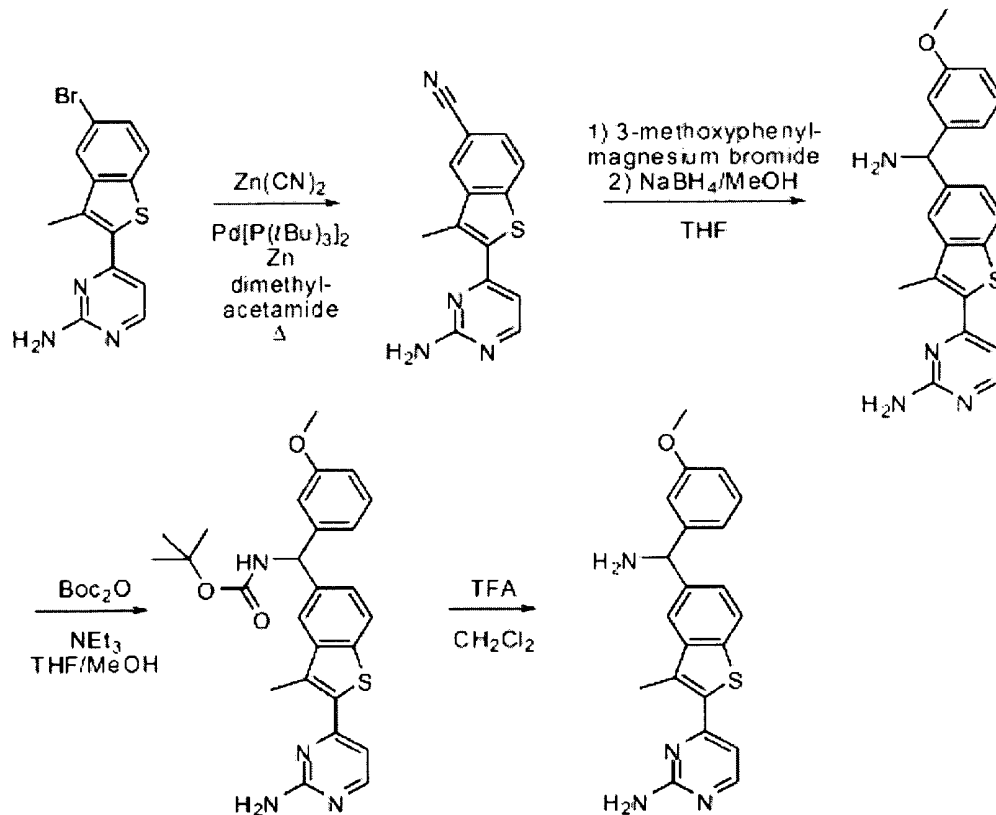
ESQUEMA 8



Os exemplos 29-31 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 8.

5

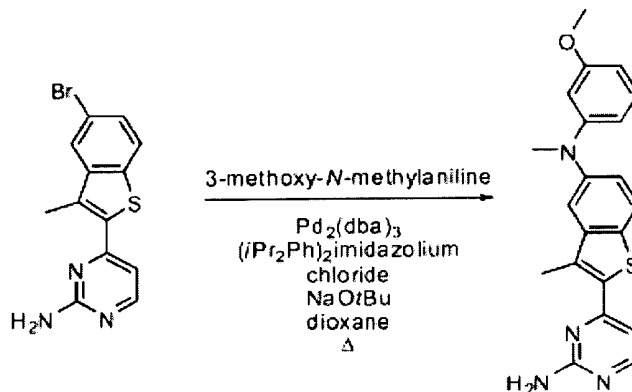
ESQUEMA 9



Os exemplos 32-77 podem ser sintetizados

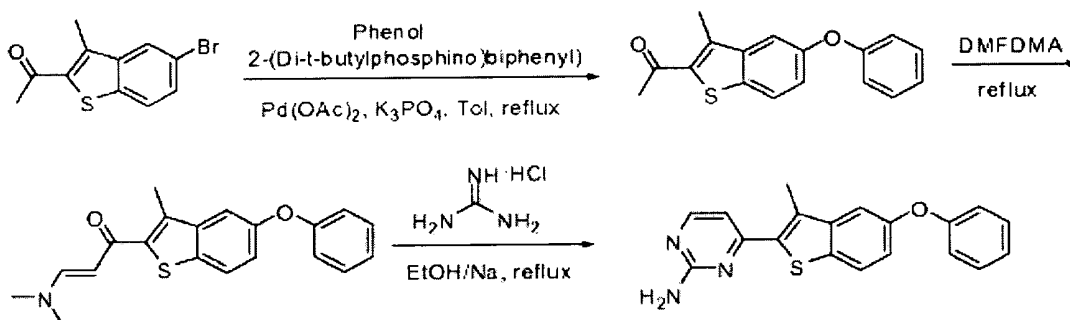
utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 9.

ESQUEMA 10



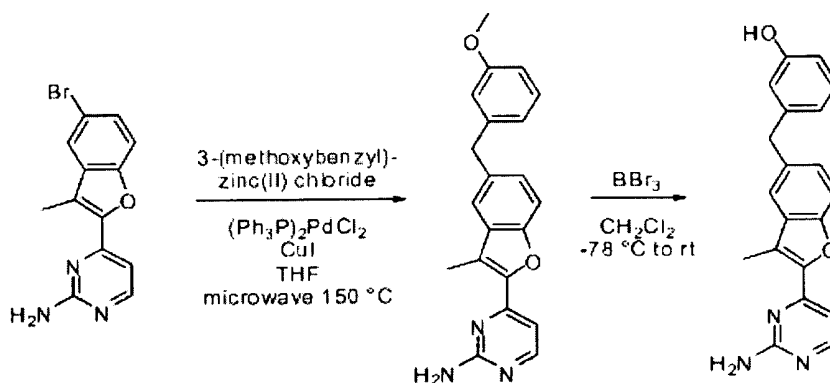
O exemplo 78 pode ser sintetizado utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 10.

ESQUEMA 11



Os exemplos 79-90 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 11.

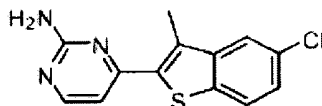
ESQUEMA 12



O exemplo 92 pode ser sintetizado utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 12.

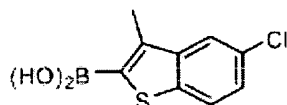
A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes
5 exemplos.

EXEMPLO 1



4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
amina:

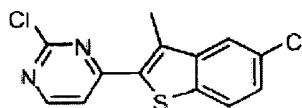
Etapa 1



10 5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il-ácido borônico:

Para uma solução de 2-bromo-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno (1g, 3,8 mmol) e borato de triisopropila (0,85 g, 4,56 mmol) em 4:1 THF/tolueno, foi adicionado n-butil-lítio (4,56 mol, 2,8 mL de 1,6 M de solução em hexanos)
15 a -78°C por 15 minutos. A mistura foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente e agitada por 30 min. A reação foi temperada pela adição de uma solução aquosa de ácido hidrocloreídrico (2 M) enquanto agitada vigorosamente por 10 minutos. A mistura da reação foi diluída com THF seguida pela
20 adição de NaCl sólido (10 g). A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com metanol a 10% in cloreto de metileno para produzir 0,73 g (rendimento
25 de 85%) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H).

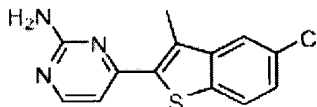
Etapa 2



2-Cloro-4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidina:

Para uma solução de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il-ácido borônico (0,3g, 1,3 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (0,2 g, 1,3 mmol) em 3:1 THF/água, foi adicionada uma solução aquosa de Na₂CO₃ (1,6 mL, 2M). A mistura foi degasificada três vezes e cheia com nitrogênio, seguida pela adição de Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,091g 0,13 mmol) em uma porção. A mistura da reação foi então aquecida até 70°C por 2 horas. LCMS confirmou a conclusão da reação. O recipiente foi resfriado até a temperatura ambiente e diluído com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com acetato de etila a 0-50% em hexanos para obter um sólido esbranquiçado (0,22g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (d, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H).

Etapa 3

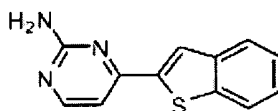


4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Para uma solução de 2-cloro-4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidina em EtOH (3,4 mL), foi adicionado NH₄OH (0,26 mL de 28% em água) em um tubo de pressão. O recipiente de reação foi vedado e aquecido até 80°C de um dia para o outro. A mistura da reação foi extraída três vezes com acetato de etila (100 mL), lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi

concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com acetato de etila a 0-50% em hexanos para obter um sólido esbranquiçado (0,085g, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,35 (d, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (s, br, 2H), 2,65 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 278,93.

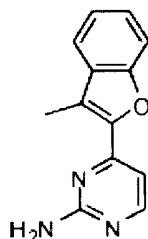
EXEMPLO 2



4-(Benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

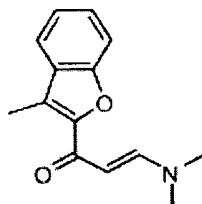
O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 1, onde benzo[b]tiofen-2-il-ácido borônico foi substituído por 5-clorobenzo[b]tiofen-2-il-ácido borônico na etapa 1 dessa seqüência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, 1H): LCMS: (M+1)⁺: 227,83.

EXEMPLO 3



4-(3-Metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina:

Etapa 1

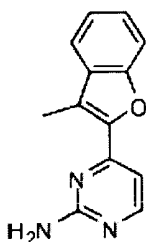


20

(E)-3-(Dimetilamino)-1-(3-metilbenzofuran-2-il)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 1-(3-metilbenzofuran-2-il)etanona (174 mg, 1,00 mmol) e *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (3 mL), posteriormente colocado em banho de óleo a 100°C e agitado por 16h, sendo
 5 evaporado em seguida. O produto cru foi purificado por cromatografia por sílica-gel eluindo com EtOAc em hexanos, tornando o produto um sólido de coloração amarelo pálido (161 mg, 70%). LCMS (M+1)⁺: 230,09.

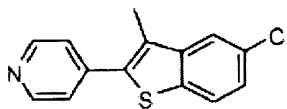
Etapa 2



10 4-(3-Metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(3-metilbenzofuran-2-il)prop-2-en-1-ona (153 mg, 0,667 mmol), hidrocloreto de guanidina (191 mg, 2,00 mmol), K₂CO₃ (277 mg, 2,00 mmol) e 2-metoxietanol
 15 (3,3 mL), posteriormente colocado em banho de óleo a 130°C e agitado por 1,5h. A reação foi concentrada, colocada em suspensão insolúvel em H₂O (10 mL), sendo o material resultante coletado por filtragem e lavado com H₂O (10 mL). O bolo de filtração foi dissolvido em metanol, filtrado e
 20 evaporado para obter o produto como um sólido esbranquiçado (125 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,34 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (bs, 2H), 2,70 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 226,18.

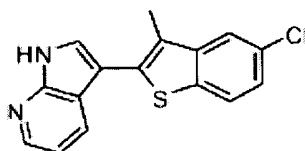
EXEMPLO 4



25 4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piridina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 1, onde 4-bromopiridina foi substituído por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa sequência. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (d, 2H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 259,38.

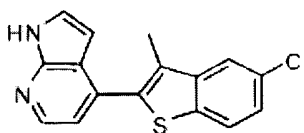
EXEMPLO 5



3-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirrólo-[2,3-b]piridina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 1, onde 3-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (preparado conforme descrito em J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1247 por R. Robinson et. al.) foi substituído por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa sequência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,2-7,15 (m, 1H), 2,41 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 300,63.

EXEMPLO 6

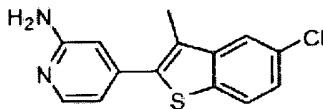


4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirrólo-[2,3-b]piridina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 1, onde A-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (preparado conforme descrito em Org. Lett. 2003, 5, 5023-5025) foi substituído por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa sequência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,96 (s, 1H),

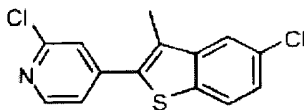
8,33 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H),
7,46 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 2,40 (s, 3H);
LCMS: (M+1)⁺: 300,64.

EXEMPLO 7



5 4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piridin-2-
amina:

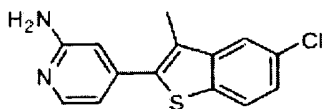
Etapa 1



2-Cloro-4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piri-
dina:

10 Para uma solução de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-
2-il-ácido borônico (0,3g, 1,3 mmol) e 2-cloro-4-iodopiridina
(0,32 g, 1,3 mmol) em 3:1 THF/água, foi adicionada solução
aquosa de Na₂CO₃ (1,6 mL, 2M). A mistura foi degasificada
três vezes, cheia com nitrogênio e Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,091,g 0,13
15 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura da reação foi
agitada e aquecida até 70°C por 2 horas, até que o LCMS tenha
confirmado a conclusão da reação. A mistura da reação foi
extraída três vezes com acetato de etila (100 mL), lavada com
água, salmoura, seca por Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi
20 concentrado in vácuo para obter o produto cru que foi
purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída
com acetato de etila a 0-50% em hexanos para obter um sólido
amarelo (0,31 g, 79% de rendimento). LCMS: (M+1)⁺: 293,76.

Etapa 2

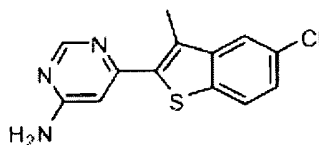


25 4-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piridin-2-

amina:

Para uma solução de 2-cloro-4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piridina (0,05g, 0,17 mmol) em THF, foi adicionado Pd₂(dba)₃ (4,9 mg, 0,009 mmol) e bifenil-2-il-
 5 diciclohexilfosfina (7,1 mg, 0,02 mmol). A mistura da reação foi degasificada três vezes e cheia com nitrogênio. LHMDS (0,22 mmol, 0,22 mL de solução de 1 M THF) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada e aquecida até 65°C por 4 horas. A mistura da reação foi resfriada e diluída com água.
 10 Ela foi extraída três vezes com acetato de etila (25 mL), lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia com coluna de fase inversa de C-18 eluída com acetonitrila a 30-100% em água na presença de TFA a 0,1%, obtendo um sólido
 15 esbranquiçado (0,006g, 13% de rendimento). LCMS: (M+1)⁺: 274,87.

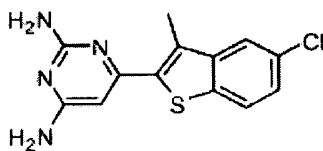
EXEMPLO 8



6-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-4-
 amina:

20 O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 7, onde 4,6-dicloropirimidina foi substituída por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa sequência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d,
 25 1H), 7,98 (d, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,62 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 278,02.

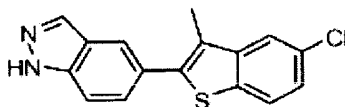
EXEMPLO 9



6-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidina-2,4-diamina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 7, onde 6-cloropirimidina-2,4-diamina foi substituída por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa seqüência. LCMS: (M+1)⁺: 291,09.

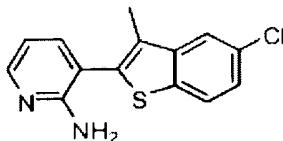
EXEMPLO 10



5-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1H-indazol:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 7, onde 5-bromo-1H-indazol foi substituído por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa seqüência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 298,96.

EXEMPLO 11

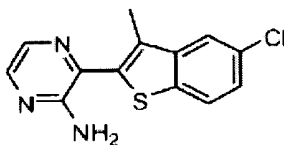


3-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piridin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 7, onde 3-bromopiridin-2-amina foi substituída por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa seqüência. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,04-7,99 (m, 2H), 7,89

(d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 275.01

EXEMPLO 12

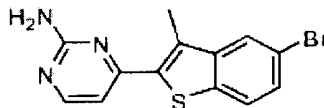


3-(5-Chloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirazin-2-

5 amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 7, onde 3-bromopirazina-2-amina foi substituída por 2,4-dicloropirimidina na etapa 2 dessa
10 seqüência. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H): LCMS: (M+1)⁺: 275.99.

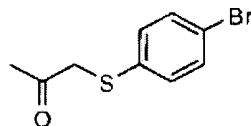
EXEMPLO 13



4-(5-Bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-

15 amina:

Etapa 1

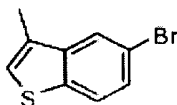


1-(4-Bromofeniltio)propan-2-ona:

Um frasco de 500 mL de fundo redondo foi carregado com a solução de 4-bromobenzenotiol (9 g, 47,62 mmol),
20 piridina (20 g, 253,16 mmol), em Et₂O (80 mL). À mistura da reação foi adicionada 1-bromopropan-2-ona (6,9 g, 51,49 mmol) em diversos lotes e a solução resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e o sólido filtrado foi lavado duas vezes com 0,2 N de ácido
25 hidrocloreídrico (100 mL). O filtrado foi seco por MgSO₄,

concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com 10:1 de éter de petróleo/acetato de etila para obter o produto em 10 g (80% de rendimento) como um sólido branco.

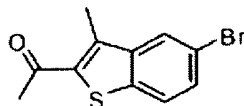
5 Etapa 2



5-Bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno:

Um frasco de 500 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(4-bromofeniltio)propan-2-ona (12,2 g, 49,80 mmol), em H_2SO_4 (250 mL) aquoso. A solução resultante foi aquecida até
10 110°C por 10 horas. Procedimento: a mistura da reação foi extraída três vezes com cloreto de metileno (100 mL), lavada com Na_2CO_3 (20% solução aquosa), seca por Na_2SO_4 e concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com 10:1 éter de
15 petróleo/acetato de etila para obter o produto em 8 g (42% de rendimento) como um óleo amarelo.

Etapa 3

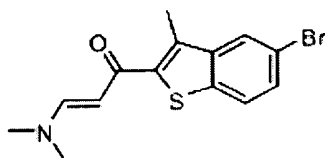


1-(5-Bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona:

Um frasco de 250 mL com fundo redondo foi carregado
20 com a solução de 5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno (5 g, 21,81 mmol) em CS_2 (10 mL). A esta mistura foi adicionado AlCl_3 (5,9 g, 43,79 mmol) seguida pela adição de cloreto de acetila (2,1 g, 26,48 mmol) em gotas a 0°C. A solução resultante foi agitada e deixada aquecer até a temperatura ambiente por 3
25 horas. A reação foi temperada pela adição de água/gelo (20 mL), sendo o pH ajustado para 4 pela adição de ácido hidrocloreídrico (5% de solução aquosa). A mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila (30 mL), seca

por MgSO₄ e concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com 10:1 éter de petróleo/acetato de etila para obter o composto em 3,5 g (51% de rendimento) como um sólido branco.

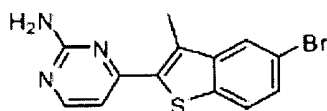
5 Etapa 4



(*E*)-1-(5-Bromo-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 100 mL de fundo redondo foi carregado com (5-bromo-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)etanona (3,5 g, 13,11 mmol) e DMFDMA (10 mL). A solução resultante foi aquecida até 80°C de um dia para o outro. O resíduo foi concentrado para obter 2,5 g (59% de rendimento) do produto como um sólido amarelo. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

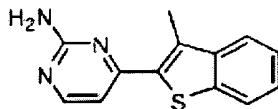
15 Etapa 5



4-(5-Bromo-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 100 mL de fundo redondo foi carregado com a solução de (*E*)-1-(5-bromo-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (1,5 g, 4,66 mmol), etóxido de sódio (1,8 g, 26,47 mmol) e hidrocloreto de guanidina (1,5 g, 15,71 mmol) e EtOH (50 mL). A mistura resultante foi refluxada por 36 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para obter 0,8 g (54% de rendimento) do composto como um pó amarelo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 8,36 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 321,00.

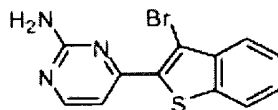
EXEMPLO 14



4-(3-Metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

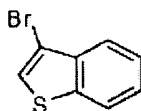
Um frasco de 10 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,05 g, 0,15 mmol) preparado conforme descrito no Exemplo 13 e THF (0,8 mL), posteriormente resfriado até -78°C. À mistura resultante foi adicionado, em gotas, n-butil-lítio (0,39 mmol, 0,24 mL de 1,6 M solução em hexanos) a -78°C por 15 min. Procedimento: a reação foi temperada com metanol a -78°C, aquecida até a temperatura ambiente e concentrada. O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de fase reversa de C18 eluída em água com acetonitrila a 10-100% (TFA a 0,1%), obtendo 0,02g (53% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (d, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 2,70 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 242,03.

EXEMPLO 15



4-(3-Bromobenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina

Etapa 1

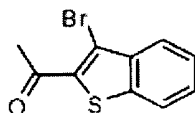


3-Bromobenzo[b]tiofeno:

Um frasco de 2L de fundo redondo foi carregado com benzo[b]tiofeno (50 g, 373,13 mmol), CH₂Cl₂ (800 mL) e NaOAc (62 g, 756,10 mmol). A isto foi adicionada a solução de Br₂ (34 g, 212,50 mmol) e CH₂Cl₂ (700 mL) em gotas a 0°C por 3 horas. A solução resultante foi agitada por 1 hora enquanto a

temperatura era mantida a 0°C. O avanço da reação foi monitorado por TLC (EtOAc/éter de petróleo=1:100). Procedimento: a mistura resultante foi lavada três vezes com NaHSO₃ (200 mL) saturado. As camadas orgânicas foram combinadas, secas por MgSO₄, concentradas e purificadas por cromatografia flash com 1:1000 EtOAc/éter de petróleo. Isto resultou em 70 g (88%) de produto como um óleo incolor.

Etapa 2

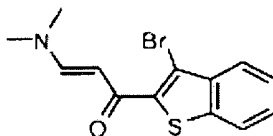


(*E*)-3-(Dimetilamino)-1-(3-metil-5-fenoxibenzo[*b*]-tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 1000 mL de fundo redondo foi carregado com 3-bromobenzo[*b*]tiofeno (30 g, 141,51 mmol) e CS₂ (500 mL). A esta solução foi adicionado AlCl₃ (37,6 g, 284,85 mmol) em diversos lotes. Acima foi adicionado cloreto de acetila (11,2 g, 143,59 mmol) em gotas com agitação a 0°C. A solução resultante foi agitada por 1,5 hora enquanto a temperatura era mantida a 0°C em banho de gelo. O andamento da reação foi monitorado por TLC (EtOAc/éter de petróleo=1:5). Procedimento: a mistura da reação foi então temperada pela adição de 1000 g de H₂O/gelo e agitação por 10 min. A camada aquosa foi extraída três vezes com CH₂Cl₂ (300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com salmoura (200 mL), secas por MgSO₄ e concentradas, gerando 22 g (62%) de produto como um sólido amarelo claro.

25

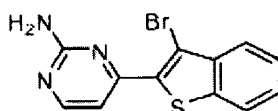
Etapa 3



4-(3-Metil-5-fenoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 500 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(3-bromobenzo[b]tiofen-2-il)etanona (20 g, 78,74 mmol) e DMFDMA (200 mL). A solução resultante foi agitada por 15 horas em refluxo. O andamento da reação foi monitorado por TLC (EtOAc/éter de petróleo=10:1). Procedimento: a mistura da reação foi resfriada ao ponto de formação de um sólido. O sólido foi filtrado e lavado três vezes com hexanos (100 mL). Isto resultou em 20 g de produto como um sólido amarelo, que foi utilizado diretamente sem purificação posterior.

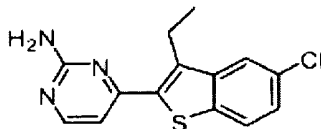
10 Etapa 4



4-(3-Bromobenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

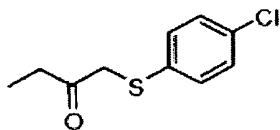
Um frasco de 500 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(3-bromobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (20 g, 64,72 mmol) etanol (300 mL) e guanidina (9.5 g, 161,02 mmol). A solução resultante foi agitada por 1 hora em refluxo. O andamento da reação foi monitorado por TLC (EtOAc/éter de petróleo=1:1). Procedimento: metade do solvente foi removido por evaporação, gerando uma lama. O sólido foi isolado por filtragem, em seguida lavado três vezes com 80 mL de etanol frio, gerando 20,5 g (94,6%) de composto. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,90 (s, 2H). LCMS (M+1) $^+$: 306,10.

EXEMPLO 16



25 4-(5-Cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

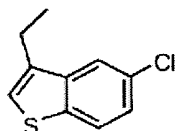
Etapa 1



1-(4-Clorofeniltio)butan-2-ona:

Um frasco de 100 mL de fundo redondo foi carregado com 4-clorobenzenotiol (7 g, 48,28 mmol), K_2CO_3 (115 g, 833,33 mmol) e DMF (80 mL). À mistura da reação foi
 5 adicionada 1-bromobutan-2-ona (7,4 g, 49,01 mmol) em gotas a 0°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Procedimento: a mistura da reação foi diluída com acetato de etila (200 mL), lavada três vezes com água (400 mL), seca por $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto
 10 cru foi purificado por cromatografia por sílica-gel eluída com EtOAc/PE (1/30), obtendo o composto em 5 g (48% de rendimento) como um óleo incolor.

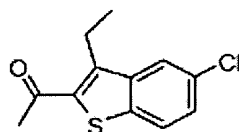
Etapa 2



5-Cloro-3-etilbenzo[b]tiofeno:

15 Um frasco de 500 mL com fundo redondo e 3 gargalos foi carregado com ácido polifosfórico (50 g), em 1-clorobenzeno (300 mL). A isto foi adicionada 1-(4-clorofeniltio)butan-2-ona (21 g, 97,67 mmol) em gotas durante o refluxo. A solução resultante foi refluxada de um dia para
 20 o outro. A reação foi resfriada e o pH ajustado em 7 pela adição de KOH (50% de solução aquosa). A mistura foi extraída três vezes com EtOAc (300 mL), seca por $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto cru foi purificado por coluna de sílica-gel eluída com EtOAc/PE(1/100), resultando em 17 g
 25 (89% de rendimento) de composto como um sólido branco.

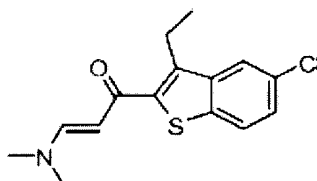
Etapa 3



1-(5-Cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona:

Um frasco de 500 mL com fundo redondo e 3 gargalos foi carregado com 5-cloro-3-etilbenzo[b]tiofeno (8,5 g, 10,26 mmol) e cloreto de acetila (800 mg, 10,26 mmol) em CS₂ (125 mL). A esta mistura foi adicionado AlCl₃ (1,4 g, 10,37 mmol) em diversos lotes a 0°C. A solução resultante foi deixada agitar a 0°C de um dia para o outro. Procedimento: a reação foi despejada em 200 g de água gelada, extraída três vezes com cloreto de metileno (50 mL), lavada com salmoura, seca por MgSO₄ e concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com 1:10 EtOAc/PE. O composto foi obtido em 1 g (41% de rendimento) de um sólido branco.

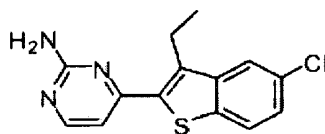
Etapa 4



(E)-1-(5-Cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 100 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(5-cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona (1 g, 4,20 mmol) e DMFDMA (10 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi refluxada por 1 hora. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada três vezes com água (50mL), salmoura (50 mL) e seca por Na₂SO₄. A reação gerou 1,1 g (92% de rendimento) de composto como um sólido amarelo. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

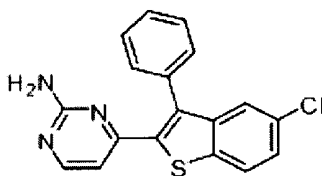
Etapa 5



4-(5-Cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
amina:

Um frasco de 100 mL de fundo redondo foi carregado com etanol (20 mL). A isto foi adicionado Na (150 mg, 6,52
5 mmol) à temperatura ambiente em pequenas porções, seguida pela adição de hidrocloreto de guanidina (450 mg, 4,74 mmol). À mistura resultante (*E*)-1-(5-cloro-3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (1,2 g, 4,10 mmol) em etanol (40 mL) foi adicionado em gotas. A mistura da reação
10 foi aquecida para refluxar por 3 horas. Procedimento: a mistura foi concentrada, neutralizada e purificada por recristalização a partir de etanol para obter 1 g (84% de rendimento) do composto como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,37(d, 1H), 8,01(dd, 2H), 7,46(s, 1H), 6,92
15 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,17 (q, 2H), 1,26 (t, 3H): LCMS (M+H)⁺: 290

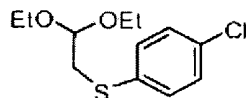
EXEMPLO 17



4-(5-Cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
amina:

20

Etapa 1

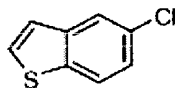


(4-Clorofenil)(2,2-dietoxietil)sulfano:

Um frasco de 3 L de fundo redondo foi carregado com 4-clorobenzenotiol (72,5 g, 500 mol), K₂CO₃ (138 g, 1,00 mol) e DMF (0,5 L). A esta mistura foi adicionada a solução de 2-

bromo-1,1-dietoxietano (138 g, 0,60 mol) em DMF (250 mL) em gotas a 0°C, por 3 horas. A reação foi agitada a 0°C por 2h. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (750 mL), lavada três vezes com água (500mL) e seca por MgSO₄. O
 5 produto cru foi destilado (66-68 °C, a 17 mm Hg) para remover o excesso de 2-bromo-1,1-dietoxietano. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com 1:60 EtOAc/PE, gerando 90 g (55% de rendimento) do composto como um óleo amarelo claro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):
 10 δ::7,24-7,35(m, 4H) 4,63-4,69(m, 1H), 3,50-3,75(m, 4H), 3,12(d, 2H), 1,19-1,28(m, 6H).

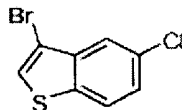
Etapa 2



5-Clorobenzo[b]tiofeno:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado
 15 com (4-clorofenil)(2,2-dietoxietil)sulfano (500 mg, 1,92 mmol) e clorobenzeno (2 mL). A mistura resultante foi adicionada em gotas a ácido polifosfórico (1 g) fervente em clorobenzeno (5 mL) por 5 min. Procedimento: a mistura foi despejada em água gelada (25 mL), extraída três vezes com
 20 EtOAc (25 mL), lavada com salmoura (50 mL) e seca por Na₂SO₄. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia flash de SiO₂ eluindo com PE para obter o composto em 290 mg (90% de rendimento), como um sólido esbranquiçado.

Etapa 3

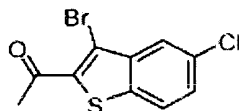


25 3-Bromo-5-clorobenzo[b]tiofeno:

A solução de Br₂ (160 mg, 1,00 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) foi adicionada em gotas a um frasco de 25 mL de fundo redondo carregado com 5-clorobenzo[b]tiofeno (169

mg, 1,00 mmol) e NaOAc (164 mg, 2,00 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) a 0°C por 5 min. A mistura resultante foi adicionada em gotas a ácido polifosfórico fervente (1 g) em clorobenzeno (5 mL) por 5 min. Procedimento: a mistura foi
 5 despejada em 10% de solução aquosa de NaHSO₃ (20 mL) extraída três vezes com EtOAc (20 mL) e seca por MgSO₄. A mistura foi concentrada para gerar o composto em 0,247 g (99% de rendimento) como um sólido amarelo pálido (mp 84 °C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ::7,45-7,56 (m, 1H), 7,76-7,77 (d, 1H),
 10 7,99-8,18 (m, 2H).

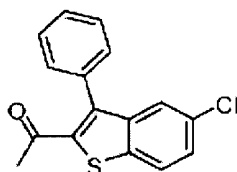
Etapa 4



1-(3-Bromo-5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanona:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com 3-bromo-5-clorobenzo[b]tiofeno (148 mg, 0,60 mmol) e CS₂
 15 (5 mL). À mistura resultante, AlCl₃ (0,153 g, 0,60 mmol) foi adicionado, seguido de adição em gotas (10 min.) de cloreto de acetila (55 mg, 0,70 mmol) em CS₂ (1 mL) a 0°C. A solução resultante foi agitada a 0°C por 3 horas. Procedimento: a mistura foi lavada com água (5 mL) e o pH foi ajustado em 4
 20 pela adição de ácido hidrocloreídrico (10% solução aquosa). A mistura resultante foi extraída três vezes com EtOAc (10 mL) e seca por MgSO₄. A mistura foi concentrada para gerar o composto em 0,17 g (98% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ::8,17-8,20(d, 1H), 7,93-
 25 7,94(d, 1H), 7,66-7,70 (dd, 1H), 2,78(s, 3H).

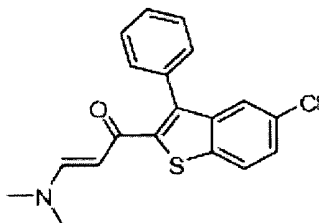
Etapa 5



1-(5-Cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo purgado com nitrogênio foi carregado com 1-(3-bromo-5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanona (1,2 g, 4,14 mmol), K₂CO₃ (1,72 g, 12,45 mmol), ácido fenilborônico (600 mg, 4,92 mmol) EtOH (5 mL), Pd[(PPh₃)]₄ (600 mg, 0,52 mmol) e tolueno (20 mL). A mistura foi refluxada por 4 horas. Procedimento: a mistura foi lavada com água (5 mL), o pH foi ajustado em 7 pela adição de ácido hidrocloreídrico (1 M solução aquosa, 10 mL) extraída três vezes com EtOAc (10 mL) e seca por MgSO₄. O material cru foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com EtOAc/PE (1/25), gerando 0,68 g (57% de rendimento) do composto como um sólido branco.

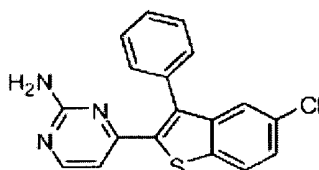
Etapa 6



(E)-1-(5-Cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(5-cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona (240 mg, 0,84 mmol) e DMFDMA (6 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi refluxada por 12h. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada três vezes com água (50 mL), seca por MgSO₄ e concentrada, gerando 0,25 g (87% de rendimento) de sólido amarelo. O produto cru foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

Etapa 7

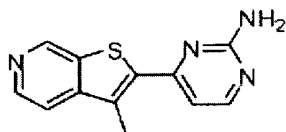


4-(5-Cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-

amina:

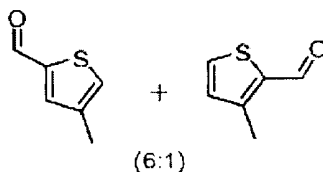
Hidrocloreto de guanidina (2,09 g, 21,88 mmol) foi adicionado a um frasco de 100 mL de fundo redondo carregado com uma solução recém-preparada de EtONa (21,91 mmol) em etanol (50 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi refluxada por 0,5 hora. A solução foi resfriada e filtrada para remover cloreto de sódio. Ao filtrado foi adicionada (E)-1-(5-cloro-3-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (2,5 g, 7,31 mmol). A solução resultante foi refluxada por 4 horas, resfriada em seguida e filtrada. E o sólido filtrado foi lavado três vezes com etanol frio (10 mL), gerando 1,9 g (80% de rendimento) do composto como um sólido amarelo pálido. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 8,13(d,1H), 8,02(d,1H), 7,42-7,6 1(m,6H), 7,23(d,1H), 6,84(s,2H), 5.96(d,1H): LCMS (M+H) $^+$: 338.

EXEMPLO 18



4-(3-Metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)pirimidin-2-amina:

Etapa 1

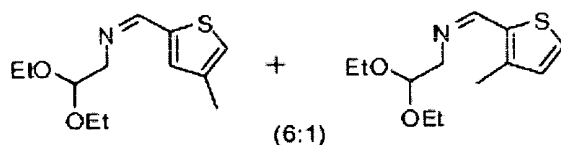


4-Metiltiofeno-2-carbaldeído:

Um frasco de 1000 mL de fundo redondo sob nitrogênio foi carregado com éter (500 mL, anidro) e nBuLi (163 mL, 325 mmol), posteriormente resfriado até 0°C, onde 3-metiltiofeno (28,4 mL, 295 mmol) foi adicionado em gotas por 15 min. Esta solução foi agitada por 2h à temperatura ambiente. Ao ânion foi adicionada em gotas a solução de DMF

(30 mL, 384 mmol) dissolvida em éter (100 mL, anidra). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O andamento da reação foi monitorado por TLC (20% acetato de etila/hexanos). Procedimento: a
 5 mistura foi despejada em gelo, lavada com HCl (1N aq.), NaHCO₃ (1N aq.), salmoura, seca com MgSO₄, concentrada e destilada sob alto vácuo. O produto foi coletado a 92°C, apresentando massa de 30,6g, 82% de rendimento. Ele continha 17% do isômero 3-metila, conforme indicado por NMR. ¹H NMR
 10 (400 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

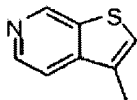
Etapa 2



2,2-Dietóxi-N-((4-metiltiofen-2-il)metileno)etana-
 mina:

15 Um frasco de 100 mL de fundo redondo, equipado com um trap Dean-Stark, foi carregado com 4-metiltiofeno-2-carbaldeído (5.93 mL, 55 mmol), 2,2-dietoxietanamina (6,31 g, 50 mmol) e tolueno (30 mL). A solução resultante foi refluxada de um dia para o outro, período em que a quantidade
 20 teórica de água havia sido coletada. A reação foi concentrada a vácuo em um óleo, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

Etapa 3

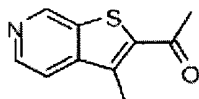


3-Metiltieno[2,3-c]piridina:

25 Um frasco de 500 mL de fundo redondo foi carregado com ácido polifofórico (216g), aquecido até 120°C, onde 2,2-dietoxi-N-((4-metiltiofen-2-il)metileno)etanamina (55 mmol de

material cru da etapa anterior) foi adicionada lentamente por 15 min, enquanto era agitada com vigor. A mistura negra resultante foi agitada por mais 20 min. a essa temperatura. O andamento da reação foi monitorado por TLC (40% acetato de etila/hexanos, $R_f=0,4$). Procedimento: a mistura foi despejada em gelo (exotérmica) e extraída com éter (2 x 200 mL), que foi descartado. A solução aquosa remanescente foi cuidadosamente tornada básica (muito exotérmica) com um xarope concentrado de NaOH/água enquanto é resfriado em banho de gelo. A solução resultante foi extraída com éter (4 x 500 mL), seca com $MgSO_4$, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia flash (acetato de etila/hexanos de 30 a 80%, eluição por gradiente). Isto resultou em um óleo marrom que se solidificou após secar de um dia para o outro sob alto vácuo (1,95g, 18% de rendimento para duas etapas). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.12 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,46 (s, 3H). LCMS ($M+1$)⁺: 150,11.

Etapa 4

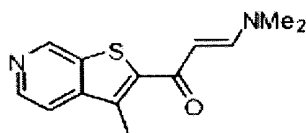


1-(3-Metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)etanona:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com diisopropilamina (1,90 mL, 13,4 mmol), THF (27 mL, anidro), resfriado até 0°C e tratado com n-butil-lítio (8,4 mL, 13,4 mmol). Após 10 min a essa temperatura, 3-metiltieno[2,3-c]piridina (1,00 g, 6,7 mmol) dissolvida em THF (7mL, anidro) foi adicionada em uma porção. A solução resultante verde escuro/amarela foi agitada por 1 hora, em seguida tratada com N-metoxi-N-metilacetamida (1,38g, 13,4 mmol) e agitada por mais 2 horas à temperatura ambiente. O andamento da reação foi monitorado por TLC (40% de hexanos de acetato de etila, $R_f=0,2$). Procedimento: a

mistura da reação foi temperada com NH_4Cl (1N aquosa) extraída com éter (2 x 100 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em uma pasta. O sólido da pasta foi isolado por filtragem, enxaguado com éter e seco sob alto vácuo, gerando o produto como um sólido marrom claro (0,60g, 47% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$: 192,12.

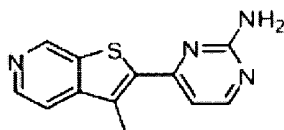
Etapa 5



10 (E)-3-(Dimetilamino)-1-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)etanona (191 mg, 1,0 mmol) e dimetilformamida dimetil acetal (3 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro em banho de óleo a 80°C . O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a reação foi resfriada até a temperatura ambiente quando houve a formação de um sólido, posteriormente diluído com éter e sonicada, obtendo-se uma pasta. O sólido foi isolado por filtragem, em seguida enxaguado com éter e seco sob alto vácuo, gerando o produto como um sólido amarelo vivo (218 mg, 89% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

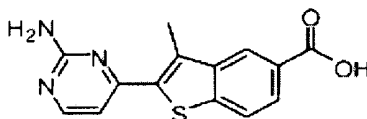
25 Etapa 6



4-(3-Metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo foi carregado com (E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (123 mg, 0,5 mmol), guanidina-HCl (143 mg, 1,5 mmol), K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) e 2-metoxietanol (2,0 mL). A mistura resultante foi aquecida em banho de óleo a 130°C por 1,5 h. O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a reação foi concentrada, diluída com água extraída com 2% metanol/cloreto de metileno (3 x 30 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em uma pasta. O sólido foi isolado por filtração, enxaguado com cloreto de metileno e seco sob alto vácuo, gerando o composto como um pó amarelo claro (76 mg, 63% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 243.09.

EXEMPLO 19

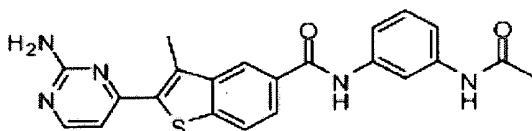


2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-ácido carboxílico:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo e 3 gargalos purgado e cheio com nitrogênio foi carregado com a solução de 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (1,2 g, 3,72 mmol) e THF (10 mL). A isto foi adicionado n-butil-lítio (4.5 mL, 2,5M em hexanos) em gotas a -78°C. A mistura da reação foi então saturada com CO₂ (sólido) e agitada a -78°C por 3 horas. A reação foi em seguida temperada pela adição de ácido hidrocloreídrico concentrado (0,94mL, 12M), concentrada e extraída três vezes com EtOAc (20 mL). O produto cru foi recristalizado em metanol, resultando em 0,2 g (20% de rendimento) do composto de sólido amarelo. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,72 (s, 2H), 2,69 (s, 3H): LCMS

(M+1)⁺: 286

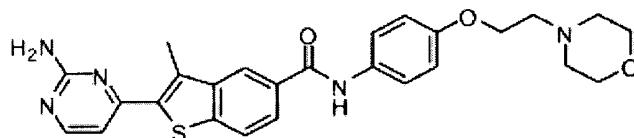
EXEMPLO 20



N-(3-Acetamidofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida:

5 Um frasco de 50 mL de fundo redondo foi carregado com 2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-5-ácido carboxílico (0,020g, 0,07 mmol), *N*-(3-aminofenil)acetamida (0,016 g, 0,1 mmol), TEA (0,020 g, 0,20 mmol), HATU (0,038 g, 0,1 mmol) e DMF. A mistura resultante foi deixada agitar à
10 temperatura ambiente por 2 horas. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada três vezes com água (50 mL), salmoura (50 mL) e seca por Na₂SO₄. O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de fase reversa de C18 eluído em água com acetonitrila a 10-100% na presença de TFA
15 a 0,1%, obtendo o composto em 20 mg (69% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. LCMS: (M+1)⁺: 417,91.

EXEMPLO 21

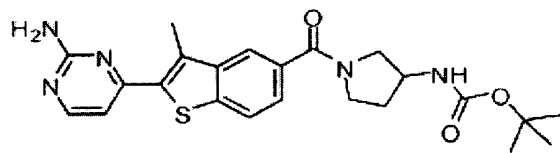


2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metil-*N*-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)benzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida:

20 O composto foi preparado de maneira análoga a *N*-(3-acetamidofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida, onde 4-(2-morfolinoetoxi)anilina foi substituída por *N*-(3-aminofenil)acetamida conforme descrito no Exemplo 20. LCMS (M+ 1)⁺: 490,04.

25

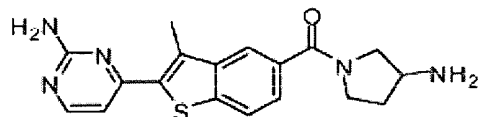
EXEMPLO 22



Terc-butil 1-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carbonil)pirrolidina-3-ilcarbamato:

O composto foi preparado de maneira análoga a *N*-(3-acetamidofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxamida conforme descrito no Exemplo 20, onde
 5 terc-butil pirrolidina-3-ilcarbamato foi substituído por *N*-(3-aminofenil)acetamida. LCMS: (M+1)⁺: 453.98.

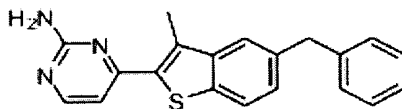
EXEMPLO 23



(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona:
 10 il)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona:

Um frasco de 5 mL com fundo redondo foi carregado com terc-butil 1-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carbonil)pirrolidina-3-ilcarbamato (0,006 g, 0,013 mmol) em cloreto de metileno (1 mL) e ácido
 15 trifluoroacético (1 mL). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e dissolvida em metanol (1 mL). O produto cru foi purificado por cromatografia por coluna de fase reversa de C18, eluído em água com acetonitrila a 10-100% na presença de
 20 TFA a 0,1%, obtendo o composto em 3 mg (38% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. LCMS: (M+1)⁺: 353.95.

EXEMPLO 24

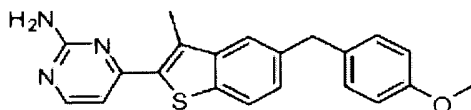


4-(5-Benzila-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il) pirimidin-2-amina:

Para uma solução de 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il) pirimidin-2-amina (0,01 g, 0,03 mmol) em THF (0,3 mL) em um recipiente de reação de microondas, foram adicionados $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,002g, 0,003 mmol) e CuI (0,001 g, 0,006 mmol). Esta mistura foi degasificada e cheia com nitrogênio três vezes. A esta mistura foi adicionado brometo de benzil-zinco (II) (0,0015g, 0,12 mL THF solução, 0,5M) em uma porção à temperatura ambiente. A solução foi submetida a microondas a 150°C por 5 minutos. Procedimento: a reação foi diluída com água (2 mL) extraída três vezes com acetato de etila (100 mL), lavada com salmoura e seca por Na_2SO_4 . O material foi concentrado à vácuo para obter o produto cru que foi purificado por cromatografia por coluna de fase reversa de C18 eluída com acetonitrila a 30-100% em água na presença de 0,1 % TFA. Isto obteve o composto em 3 mg (29% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,80 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28-7,16 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 332,30.

20

EXEMPLO 25

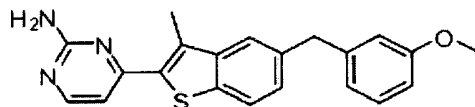


4-(5-(4-Metoxibenzil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-benzila-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 24, onde brometo de (4-metoxibenzil)zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-zinco (II) brometo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,33 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 362,61.

30

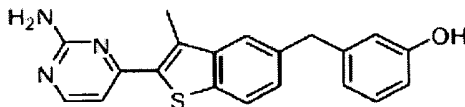
EXEMPLO 26



4-(5-(3-Metoxibenzil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-
pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-
5 benzila-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)pirimidin-2-amina
conforme descrito no Exemplo 24, onde brometo de (3-
metoxibenzil)zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-
zinco(II). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,34 (d, 1H), 7,74 (d,
1H), 7,60 (d, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (d,
10 1H), 6,76-6,75 (m, 1H) 5,07 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,77 (s,
3H), 2,68 (3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 362,20.

EXEMPLO 27

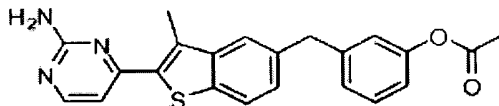


3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)fenol:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-(2-
15 (2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iloxi)fenol,
onde 4-(5-(3-metoxibenzil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)piri-
midin-2-amina foi substituída por 4-(5-(3-metoxiphenoxi)-3-
metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito
20 no Exemplo 82. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,23 (s, 1H), 8,32
(d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,22(d, 1H), 7,05 (t,
1H), 6,95 (d, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (s, 1H),
6,54 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$:
348,13.

25

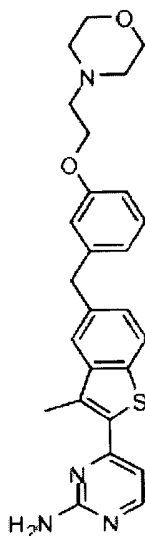
EXEMPLO 28



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)acetato de fenila:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)fenol (0,02 g, 0,057 mmol, preparado no Exemplo 27), K₂CO₃ (0,008 g, 0,057 mmol), DMF (1,1 mL) e anidrido acético (0,006 g, 0,057 mmol). A mistura da reação foi posteriormente agitada à temperatura ambiente por 16h e o andamento, monitorado por LCMS. Procedimento: a mistura da reação foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, em seguida secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O material cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc em hexanos para obter o composto (22 mg, 98% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,65-6,60 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 348,04.

EXEMPLO 29

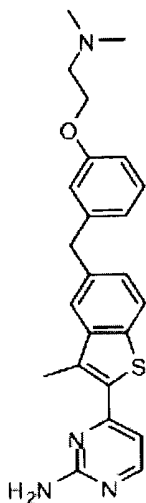


4-(3-Metil-5-(3-(2-morfolinoetoxi)benzila)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 8 mL com tampa de rosca foi carregado

com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)fenol (35 mg, 0,10 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 27), 2-morfolinoetanol (0,024 mL, 0,20 mmol), trifenilfosfina (52 mg, 0,20 mmol), THF (1 mL) e di-terc-butyl azodicarboxilato (46 mg, 0,20 mmol), em seguida agitada por 16h e evaporada. Ao resíduo foram adicionados CH₂Cl₂ (1 mL) e TFA (0,5 mL) e a mistura foi agitada por 2h, depois evaporada até secar. O produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o produto como um sólido amarelo claro (sal de bis TFA, 33 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,27 (bs, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,01 (bs, 2H), 3,80 (bs, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,25 (bs, 2H), 2,82 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 461,22.

EXEMPLO 30

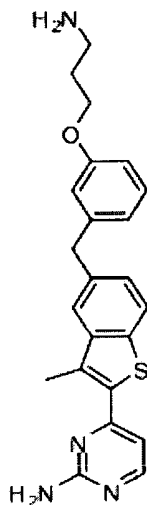


4-(5-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)benzila)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(3-metil-5-(3-(2-morfolinoetoxi)benzila)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 29, onde 2-(dimetilamino)etanol foi substituído por 2-morfolinoetanol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m,

1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,83 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 419.17.

EXEMPLO 31

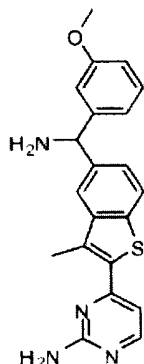


5 4-(5-(3-(3-Aminopropoxi)benzila)-3-metilbenzo[b]-
tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(3-metil-5-(3-(2-morfolinoetoxi)benzil)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 29, onde terc-butil 3-hidroxipropilcarbamato foi substituído por 2-morfolinoetanol.
10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,11 (m, 2H).
LCMS (M+1)⁺: 405.19.

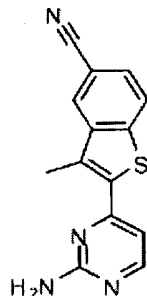
15

EXEMPLO 32



4-(5-(Amino(3-metoxifenil)metil)-3-metilbenzo[b]-
tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

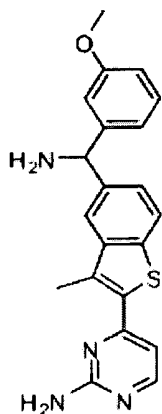
Etapa 1



2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-
5 carbonitrila

Um frasco de 50 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (1,28 g, 4,00 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 13), cianeto de zinco (258 mg, 2,20 mmol), bis(tri-terc-
10 butilfosfine)paládio (90 mg, 0,18 mmol) e zinco (52 mg, 0,80 mmol), em seguida evacuado e cheio com nitrogênio. *N,N*-Dimetilacetamida (20 mL) foi adicionada e o recipiente de reação lavado a vácuo com nitrogênio três vezes. A mistura foi colocada em banho de óleo a 95°C e agitada por 16h. Após
15 o resfriamento, a mistura da reação foi filtrada por Celite. Ao filtrado foram adicionados 3 N NH₄OH (1,6 mL) e H₂O (80 mL). A mistura resultante foi agitada por 2,5h. Formou-se um material sólido, que foi recolhido por filtragem, lavado com água (60 mL) e seco a ar. O sólido resultante foi dissolvido
20 em THF (50 mL) quente e filtrado. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia por sílica-gel eluindo com EtOAc e hexanos para obter o composto (650 mg, 61%) como um sólido amarelo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,48 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (bs, 2H), 2,69 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 267,08.

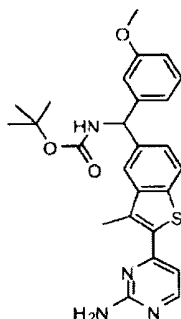
Etapa 2



4-(5-(Amino(3-metoxifenil)metil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carbonitrila (67 mg, 0,25 mmol) e THF (1,25 mL). A isto foi
 5 adicionada uma solução de brometo de 3-metoxifenilmagnésio (1,0 M, 1,25 mL, 1,25 mmol). O recipiente de reação foi colocado em banho de óleo a 70°C e agitado por 16h, em seguida deixado esfriar. Cuidadosamente foi adicionado
 10 metanol (2 mL), depois NaBH₄ (28 mg, 0,74 mmol), sendo a mistura da reação agitada por 1h, depois evaporada e posicionada entre H₂O (20 mL) e EtOAc (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O produto cru foi purificado por cromatografia por sílica-gel
 15 eluindo com metanol a 10% in CH₂Cl₂ para obter o composto (45 mg) como uma película contaminada com uma impureza desconhecida. LCMS (M+1)⁺: 377,13.

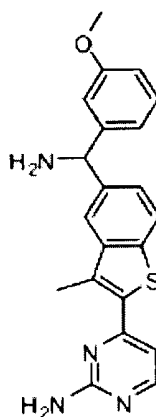
Etapa 3



Terc-butil(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo
[b]tiofen-5-il)(3-metoxifenil)metilcarbamato:

Um frasco de 8 mL com tampa de rosca foi carregado
com 4-(5-(amino(3-metoxifenil)metil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-
5 il)pirimidin-2-amina impura (43 mg, 0,11 mmol), trietilamina
(0,032 mL, 0,23 mmol), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL). Di-
terc-butil dicarbonato (25 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a
mistura da reação foi agitada por 1h, depois evaporada e o
produto cru foi purificado por cromatografia por sílica-gel
10 eluindo com metanol a 10% e CH₂Cl₂ para obter o composto (32
mg, 59%) como uma película. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32
(m, 1H), 8,04 (bd, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,20 (m,
1H), 6,94 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 5,93 (bd, 1H), 3,70 (s, 3H),
2,65 (s, 3H), 1,39 (bs, 9H). LCMS (M+1)⁺: 477,25.

15 Etapa 4

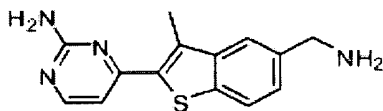


4-(5-(Amino(3-metoxifenil)metil)-3-metilbenzo[b]-
tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado
com terc-butil (2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]-
20 tiofen-5-il)(3-metoxifenil)metilcarbamato (10 mg, 0,021
mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) e TFA (1 mL). Após agitação por 75 min,
a mistura da reação foi evaporada até secar, gerando o
composto como uma película amarela (sal bis TFA, 7,7 mg,
48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,95 (b, 3H), 8,36 (m, 1H),

8,10 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,78 (bm, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 377,14.

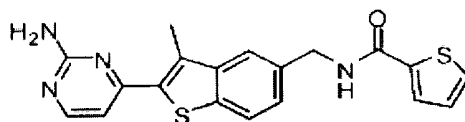
EXEMPLO 33



5 4-(5-(Aminometil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo foi carregado com a solução de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]-tiofeno-5-carbonitrila (500 mg, 1,88 mmol) preparada conforme descrito no Exemplo 32, em THF (20 mL). A esta mistura foi adicionado LiAlH₄ (300 mg, 7,89 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 60°C de um dia para o outro. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura da reação foi temperada pela adição de 10 mL de água/gelo. A solução resultante foi extraída três vezes com EtOAc (50 mL), lavada com salmoura, seca por Na₂SO₄ e concentrada para obter o produto em 0,5 g (91% de rendimento) como um sólido branco. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

EXEMPLO 34

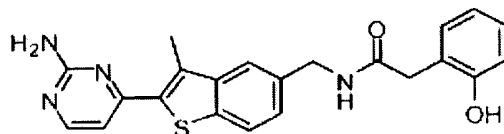


20 N-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-(aminometil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,025g, 0,09 mmol) preparado conforme descrito no Exemplo 33, tiofeno-2-ácido carboxílico (0,013g, 0,1 mmol), TEA (0,018g, 0,18 mmol) e HATU (0,051 g) em DMF. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4h.

Procedimento: a mistura foi lavada com água (50 mL) extraída
três vezes com EtOAc (25 mL), lavada com salmoura (50 mL) e
seca por Na₂SO₄. A mistura foi concentrada e purificada por
cromatografia por coluna de fase reversa de C18 eluída em
5 água com acetonitrila a 10-100% na presença de TFA a 0,1%,
obtendo o produto em 10 mg (27% de rendimento) como um sólido
esbranquiçado. LCMS: (M+1)⁺: 380,90.

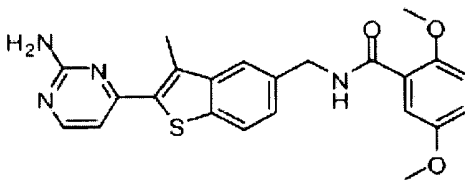
EXEMPLO 35



10 *N*-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)-2-(2-hidroxifenil)acetamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a *N*-
((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)me-
til)tiofeno-2-carboxamida conforme descrito no Exemplo 34,
onde 2-(2-hidroxifenil)ácido acético foi substituído por
15 tiofeno-2-ácido carboxílico no referido procedimento. LCMS:
(M+1)⁺: 404,92.

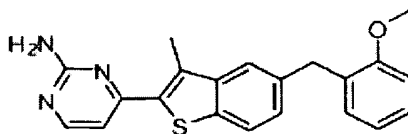
EXEMPLO 36



N-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)-2,5-dimetoxibenzamida:

20 O composto foi preparado de maneira análoga a *N*-
((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)me-
til)tiofeno-2-carboxamida conforme descrito no Exemplo 34,
onde 2,5-ácido diemtoxibenzóico foi substituído por tiofeno-
2-ácido carboxílico no referido procedimento. LCMS: (M+1)⁺:
25 434,94.

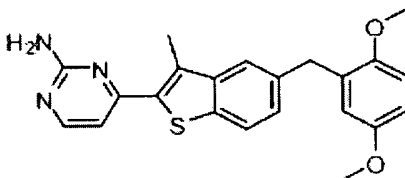
EXEMPLO 37



4-(5-(2-Metoxibenzil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-
pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a
4-(5-benzila-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)pirimidin-2-amina
5 conforme descrito no Exemplo 24, onde brometo de (2-
metoxibenzil)zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-
zinco(II). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (d, 1H), 7,63 (d,
1H), 7,28 (dd, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,98
(d, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H) 5.13 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3.84
10 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 361,80.

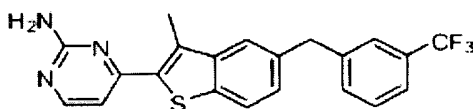
EXEMPLO 38



4-(5-(2,5-Dimetoxibenzil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-
il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-
15 benzila-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme
descrito no Exemplo 24, onde brometo de (2,5-
dimetoxibenzil)zinco(II) foi substituído por brometo de
benzil-zinco(II). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,34 (d, 1H),
7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H),
20 6,73-6,66 (m, 2H) 5.10 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
3,71 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 391,83.

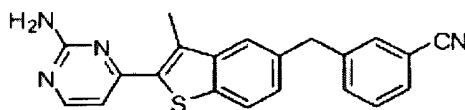
EXEMPLO 39



4-(3-Metil-5-(3-(trifluorometil)benzila)benzo[b]-
tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-benzila-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 24, onde brometo de (3-(trifluorometil)benzila) zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-zinco(II). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50-7,47 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H) 5.12 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,68 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 400,03.

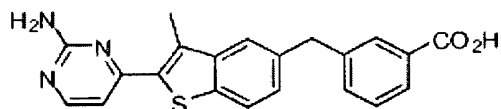
EXEMPLO 40



3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)benzonitrila:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-benzila-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 24, onde brometo de (3-cianobenzil) zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-zinco(II). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52-7,26 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (d, 1H) 5.08 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 357,04.

EXEMPLO 41

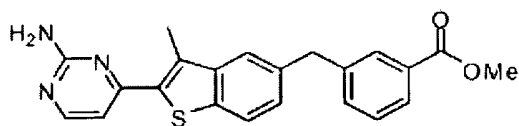


3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)ácido benzóico:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)benzonitrila (0,040 g, 0,11 mmol, preparado no Exemplo 40), metanol (2,2 mL) e NaOH aq. (2 M, 2,3 mL), posteriormente refluxado de um dia para o outro. Procedimento: a reação foi concentrada, suspensa em EtOH, pH

ajustado em 5 pela adição de HCl aq. concentrado. Um precipitado branco formado, o qual foi recolhido por filtragem, foi lavado com EtOH, depois purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (0,02g, 48% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 375.02.

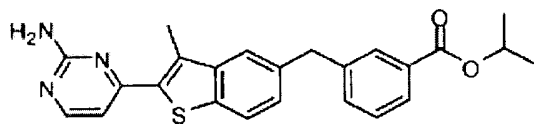
EXEMPLO 42



Metil 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)benzoato:

Um frasco foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)ácido benzóico (16,0 mg, 0,0426 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 41), (trimetilsilil)diazometano (2,0 M de solução em Et₂O, 4,9 mg, 0,0426 mmol) e THF:metanol (0,5 mL, 1:1). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e depois purificada por cromatografia flash de SiO₂ eluindo com metanol a 10% e cloreto de metileno para produzir o composto em 7,2 mg (43% de rendimento), como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,38 (d, 1H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 390,11.

EXEMPLO 43

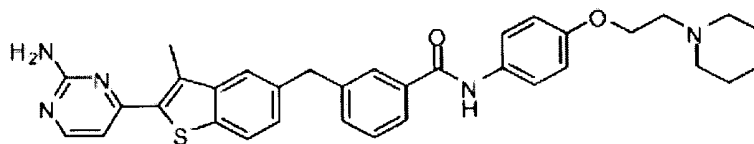


Isopropil 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilben-

zo[b]tiofen-5-il)metil)benzoato:

Um frasco de 5 mL com fundo redondo foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)ácido benzóico (24,4 mg, 0,0650 mmol) preparado conforme descrito no Exemplo 41 em 1,0 M de solução de H₂SO₄ em z-propanol (1 mL). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro a 92°C. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (50mL), lavada três vezes com água (50 mL), salmoura (50 mL) e seca por Na₂SO₄. A mistura foi concentrada e depois purificada por cromatografia flash de SiO₂ eluindo com metanol a 10% e cloreto de metileno para produzir o composto em 5,9 mg (22% de rendimento), como um sólido esbranquiçado ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,38 (d, 1H), 7,94-7,75 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,35 (d, 6H). LCMS (M+1)⁺: 418,18.

EXEMPLO 44

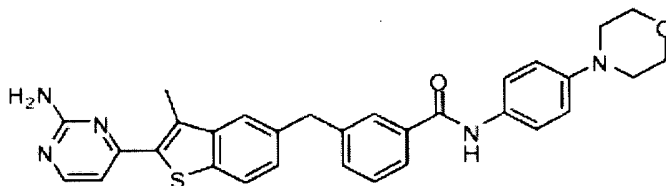


3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)benzamida:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)ácido benzóico (0,050 g, 0,13 mmol, preparado no Exemplo 41), 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)anilina (0,029 g, 0,1 mmol), trietilamina (0,026 g, 0,26 mmol), HATU (0,049 g, 0,13 mmol) e DMF. Após agitação por 2h, a análise de LCMS apontou que a reação estava concluída. Procedimento: foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O produto cru foi

purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (30 mg, 35% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,10-3,70 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.62-3,57 (m, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 580,17.

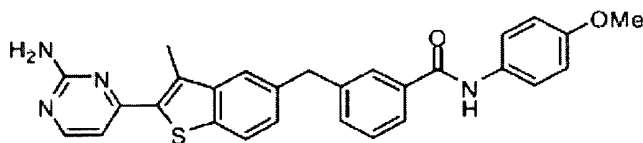
EXEMPLO 45



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(4-morfolinofenil)benzamida:

Um frasco foi carregado com 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)ácido benzóico (9,8 mg, 0,0261 mmol), preparado conforme descrito no Exemplo 41, 4-morfolinoanilina (5,1 mg, 0,0287 mmol), HATU (10,9 mg, 0,0287 mmol), trietilamina (7,9 mg, 0,0783 mmol), em DMF (0,2 mL). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Procedimento: a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada três vezes com água (50mL), salmoura (50 mL) e seca por Na_2SO_4 . O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o produto como sólido branco (sal mono TFA, 2,4 mg, 17% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,04 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (t, 4H), 3.06 (t, 4H), 2,70 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$: 536,12.

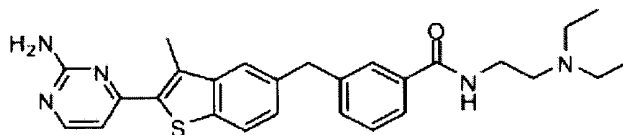
EXEMPLO 46



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)-N-(4-metoxifenil)benzamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-
((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)me-
5 til)-N-(4-morfolinofenil)benzamida, onde p-anisidina foi
substituída por 4-morfolinoanilina conforme descrito no
Exemplo 45. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,24 (d, 1H), 7,84 (m,
3H), 7,79 (d, 1H), 7,54-7,41 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 6,91 (d,
2H), 4,24 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). LCMS (M+1) $^+$:
10 481,01.

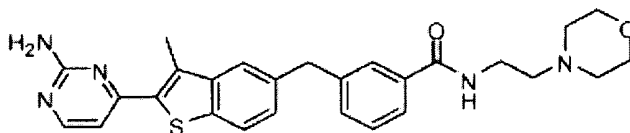
EXEMPLO 47



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-
15 ((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)
-N-(4-morfolinofenil)benzamida, onde N,N-dietiletileno-dia-
mina foi substituída por 4-morfolinoanilina conforme descrito
no Exemplo 45. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (d, 1H), 7,84-
7,69 (m, 4H), 7,51-7,30 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (t, 2H),
20 3,37-3,26 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (t, 6H). LCMS (M+1) $^+$:
474,63.

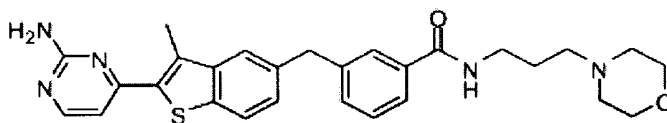
EXEMPLO 48



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)metil)-N-(3-morfolinoetil)benzamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(4-morfolinofenil)benzamida, onde 2-morfolinoetilamima foi substituída por 4-morfolinoanilina conforme descrito no Exemplo 45. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, 1H), 7,84-7,71 (m, 4H), 7,51-7,32 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,83 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 488,62.

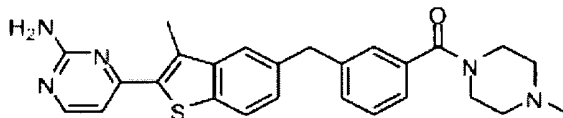
EXEMPLO 49



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(4-morfolinofenil)benzamida, onde 4-(3-aminopropil)-morfolina foi substituída por 4-morfolinoanilina conforme descrito no Exemplo 45. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (d, 1H), 7,84-7,68 (m, 4H), 7,49-7,32 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,05 (m, 2H). LCMS (M+1)⁺: 502,64.

EXEMPLO 50

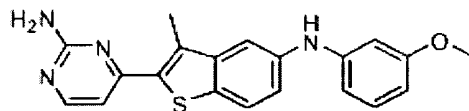


(3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-((2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-(4-morfolinofenil)benzamida, onde 1-metilpiperazina foi substituída por 4-morfolinoanilina conforme descrito no Exemplo 45. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,35 (d, 1H), 7,91-7,85

(m, 2H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 458,17.

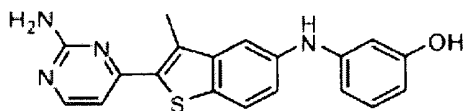
EXEMPLO 51



5 4-(5-(3-Metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,128 g, 0,4 mmol, preparada no Exemplo 13), 3-metoxianilina (0,1 g, 0,8 mmol), *tert*-BuONa (0,19 g, 2 mmol), cloreto de 10 1,3-bis(2,6-di-*z*-propilfenil)imidazólio (0,034 g, 0,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,023 g, 0,04 mmol). Essa mistura foi degasificada e cheia com nitrogênio três vezes, depois aquecida até 95-100°C de um dia para o outro. O andamento da 15 reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: após o resfriamento até a temperatura ambiente, foi adicionada água (10 mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O produto cru foi 20 purificado por cromatografia por sílica-gel eluindo com metanol a 10% em CH₂Cl₂ para obter o composto (70 mg, 48% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,31 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 25 6,69-6,63 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 363.02.

EXEMPLO 52

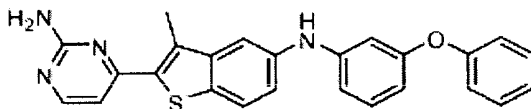


3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-

5-ilamino)fenol:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iloxi)fenol, onde 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina foi substituída por 4-(5-(3-metoxifenoxi)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 82. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,27 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$: 349,05.

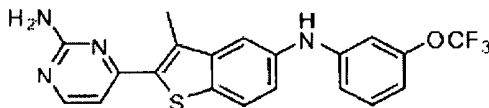
EXEMPLO 53



4-(3-Metil-5-(3-fenoxifenilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde 3-fenoxianilina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,24 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,49 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 425.00.

EXEMPLO 54

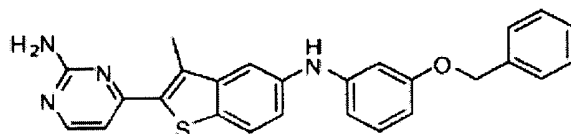


4-(3-Metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde 3-(trifluorometoxi)anilina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32

(t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 2,61 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 416,86.

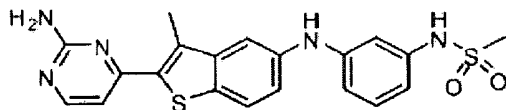
EXEMPLO 55



4-(5-(3-(Benziloxi)fenilamino)-3-metilbenzo[b]tio-
5 fen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde 3-(benziloxi)anilina foi substituída por 3-metoxi anilina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ:
10 8,34 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,02 (m, 9H), 6,70-6,69 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 439,03.

EXEMPLO 56

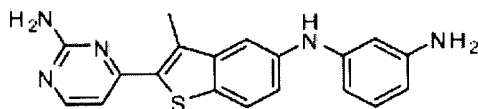


N-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
15 fen-5-ilamino)fenil) metanosulfonamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde N-(3-aminofenil)metanosulfonamida foi substituída por 3-metoxianilina. LCMS: (M+1)⁺: 425,95.

20

EXEMPLO 57



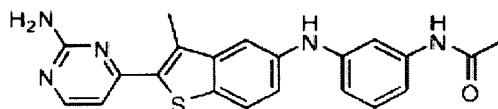
N¹-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tio-
fen-5-il)benzeno-1,3-diamina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
25 amina no Exemplo 51, onde benzeno-1,3-diamina foi substituída

por 3-metoxianilina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 2,63 (s, 3H). LCMS: (M+1) $^+$: 348,04.

5

EXEMPLO 58

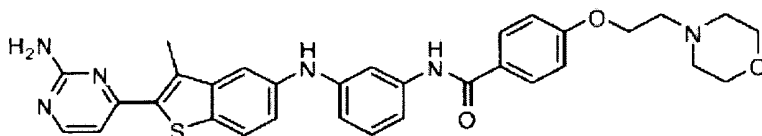


N-(3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)fenil) acetamida:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
 10 amina no Exemplo 51, onde *N*-(3-aminofenil)acetamida foi substituída por 3-metoxianilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,22 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,86 (dd, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,10 (s, 3H). LCMS: (M+1) $^+$: 390,04.

15

EXEMPLO 59

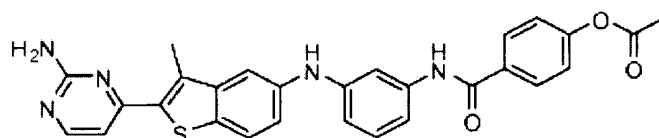


N-(3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)fenil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida:

Um frasco de 4 mL com tampa de rosca foi carregado com *N* 1 -(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)benzeno-1,3-diamina (0,050g, 0,14 mmol, preparado no
 20 Exemplo 57), 4-(2-morfolinoetoxi)ácido benzóico (0,036 g, 0,14 mmol), trietilamina (0,042 g, 0,42 mmol), HATU (0,053 g, 0,13 mmol) e DMF. A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro e o andamento foi monitorado por LCMS.
 25 Procedimento: foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, depois secas por Na_2SO_4 e

evaporadas. O produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (29 mg, 35% de rendimento) como um sólido marrom. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,21 (d, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,06-4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 581,18.

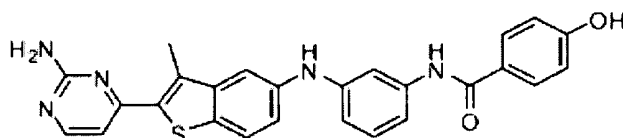
EXEMPLO 60



10 4-(3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)fenila carbamoil)acetato de fenila:

O composto foi preparado de maneira análoga a N-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)-fenil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida no Exemplo 59, onde 4-acetoxiácido benzóico foi substituído por 4-(2-morfolinoetoxi)ácido benzóico. LCMS: (M+1)⁺: 510,05.

EXEMPLO 61



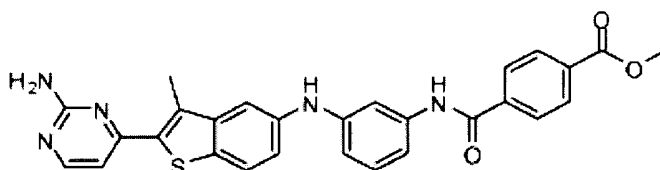
N-(3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)fenil)-4-hidroxibenzamida:

20 Um frasco de 4 mL com tampa de rosca foi carregado com 4-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)fenilacarbamoil)acetato de fenila (0,020 g, 0,039 mmol, preparado no Exemplo 60) e metanol (0,8 mL). NaOH aquoso (2 M, 0,03 mL) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada de um dia para o outro. Procedimento: a reação concentrada e purificada por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (9 mg, 49% de rendimento)

como um sólido marrom. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,23 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 2,80 (s, 3H); LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 468,01.

5

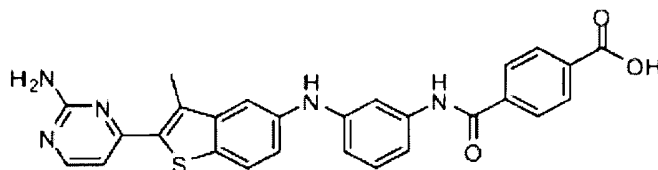
EXEMPLO 62



Metil 4-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo [b]tiofen-5-ilamino) fenilcarbamoil)benzoato:

O composto foi preparado de maneira análoga a *N*-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo [b]tiofen-5-ilamino) -
10 fenil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida no Exemplo 60, onde 4-(metoxycarbonil)ácido benzóico foi substituído por 4-(2-morfolinoetoxi)ácido benzóico. LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 510,10.

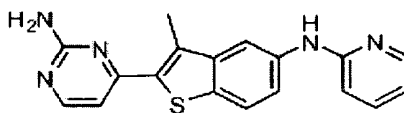
EXEMPLO 63



4-(3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo [b]tio-
15 feno-5-ilamino)fenilcarbamoil)ácido benzóico:

Um frasco de 4 mL com tampa de rosca foi carregado com metil 4-(3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo [b] -
tiofen-5-ilamino)fenilcarbamoil)benzoato (0,010 g, 0,019
mmol, preparado no Exemplo 62) e THF (0,4 mL). LiOH (0,5 mg)
20 em água (0,1 mL) foi adicionado e a mistura da reação foi
agitada de um dia para o outro. Procedimento: após evaporar
até secar, o material cru foi purificado por HPLC semi-
preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (4 mg,
41% de rendimento) como um sólido laranja. LCMS: $(\text{M}+1)^+$:
25 496,01.

EXEMPLO 64

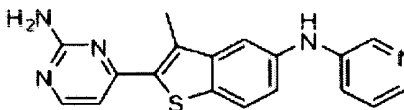


4-(3-Metil-5-(piridin-2-ilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde piridin-2-amina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,31 (d, 1H), 8,10-8,03 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 2,84 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 334,02.

10

EXEMPLO 65

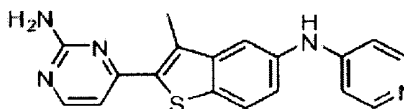


4-(3-Metil-5-(piridin-3-ilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde piridin-3-amina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (ddd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,82 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 334,02.

20

EXEMPLO 66



4-(3-Metil-5-(piridin-4-ilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

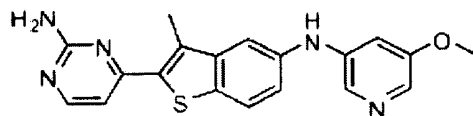
O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde piridin-4-amina foi substituída por

25

3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (d, 1H), 8.19-8,17 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 334,01.

5

EXEMPLO 67

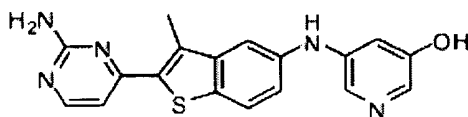


4-(5-(5-Metoxipiridin-3-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

A uma solução degasificada de 4-(5-amino-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (199 mg, 0,560 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 72) em 1,4-dioxano (2 mL), foram adicionados 3-bromo-5-metoxipiridina (105 mg, 0,560 mmol), t-BuONa (269 mg, 2,80 mmol), 1,3-bis(2,6-di-*z*-propilfenil)cloreto de imidazólio (47,6 mg, 0,12 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32,2 mg, 0,0560 mmol), nessa ordem. Esta mistura foi posteriormente degasificada e cheia com nitrogênio três vezes. A mistura resultante foi aquecida até 95°C e agitada de um dia para o outro. Na conclusão, confirmada por LCMS, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e temperada pela adição de água (10 mL). Esta mistura foi posteriormente extraída três vezes com acetato de etila (100 mL), lavada com água, salmoura e seca por Na_2SO_4 . A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com metanol a 10% e cloreto de metileno, obtendo o composto em 140,4 mg (69% de rendimento) como um sólido vermelho. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,28 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$: 364,13

30

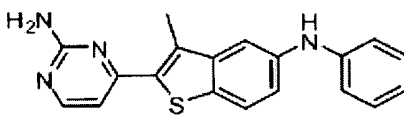
EXEMPLO 68



5-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)piridin-3-ol:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iloxi)fenol, onde 4-(5-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina foi substituída por 4-(5-(3-metoxifenoxi)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 82. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,29 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 2,68 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+1)^+$: 350,14.

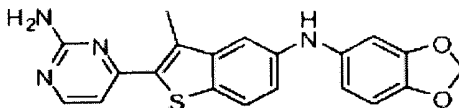
EXEMPLO 69



4-(3-Metil-5-(fenilamino)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde anilina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,33 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 2,61 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 333,10.

EXEMPLO 70

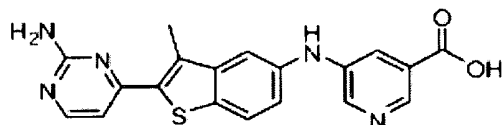


4-(5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-

amina no Exemplo 51, onde benzo[d][1,3]dioxol-5-amina foi substituída por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,22 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,74 (s, 3H). LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 377,03.

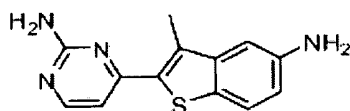
EXEMPLO 71



5-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)ácido nicotínico:

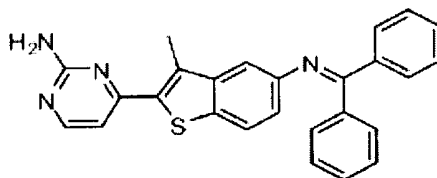
O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifenilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina no Exemplo 51, onde 5-ácido aminonicotínico foi substituído por 3-metoxi anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,60 (s, 2H), 8,51-8,46 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,86 (s, 3H); LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 377,98.

EXEMPLO 72



4-(5-Amino-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Etapa 1

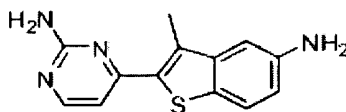


4-(5-(Difenilmetilenoamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il) pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,3 mmol, preparado no Exemplo 13), difenilmetanimina

(0,11 g, 0,62 mmol), CS_2CO_3 (0,29 g, 0,9 mmol), BINAP (0,028 g, 0,045 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,010 g, 0,015 mmol) e tolueno {1,5 mL}. Esta mistura foi posteriormente degasificada e cheia com nitrogênio três vezes, depois aquecida até 100°C de um dia para o outro. Procedimento: a reação foi diluída com água (10 mL) extraída com EtOAc (3 x 50 mL), salmoura, seca por Na_2SO_4 e evaporada, gerando o produto cru que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

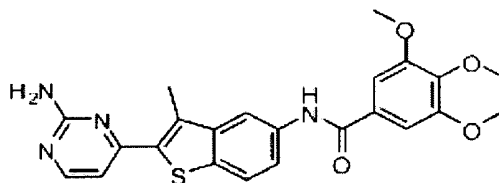
Etapa 2



10 4-(5-Amino-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 4-(5-(difenilmetilenoamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,24 mmol), THF (2,4 mL) e HCl aquoso (1 M, 2,3 mL), em seguida agitado por 6h. O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a mistura da reação foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na_2SO_4 e evaporadas. O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (51 mg, 83% de rendimento) como um sólido marrom. LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 257,04.

EXEMPLO 73

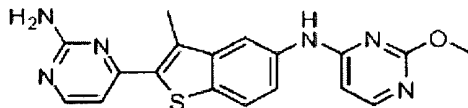


25 N-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)-3,4,5-trimetoxi benzamida:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado

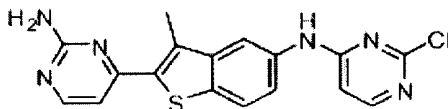
com 4-(5-amino-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,39 mmol, preparada no Exemplo 72), 3,4,5-trimetoxiácido benzóico (0,083 g, 0,39 mmol), trietilamina (0,11 g, 1,12 mmol) DMF e HATU (0,15 g, 0,39 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro e a análise de LCMS mostrou a total conversão no produto. Procedimento: foi adicionada água, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O material cru foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc em hexanos para obter o composto (0,13 g, 76% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,31 (s, 1H), 8,36-8,35 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 451,06.

EXEMPLO 74



4-(5-(2-Metoxipirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Etapa 1

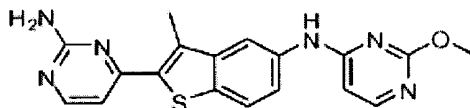


4-(5-(2-Chloropirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 50 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-amino-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,5 g, 1,95 mmol, preparada no Exemplo 72), 2,4-cloropirimidina (0,29 g, 1,95 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,25g, 1,95 mmol) e EtOH (6,5 mL), depois aquecido até 80°C por 16h. a análise de LCMS mostrou a total conversão no produto. Procedimento: após o resfriamento até a temperatura

ambiente, foi adicionada água e o material sólido foi recolhido por filtragem e lavado com água. O produto cru foi recristalizado a partir de álcool isopropílico quente para gerar o composto (0,42 g, 58% de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS: (M+1)⁺: 368,98.

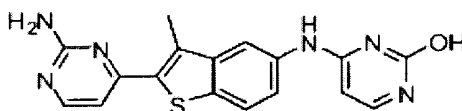
Etapa 2



4-(5-(2-Metoxipirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,1 g, 1,95 mmol), THF (1,35 mL) e NaOMe (1,35 mmol, 25% w/w de solução em THF). A mistura resultante foi aquecida até refluxo de um dia para o outro. Procedimento: após o resfriamento até a temperatura ambiente, foi adicionada água, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O material cru foi recristalizado a partir de álcool isopropílico quente para obter o composto (0,06 g, 61% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 364,99.

EXEMPLO 75

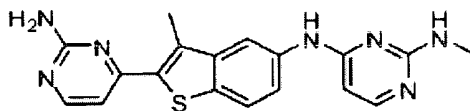


4-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-ilamino)pirimidin-2-ol:

Um frasco de 20 mL com tampa de rosca foi carregado com 4-(5-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,05 g, 0,14 mmol, preparado no

Exemplo 74) e CH_2Cl_2 (1,4 mL), posteriormente resfriado até -78°C . BBr_3 (0,31 g, 1,23 mmol) foi adicionado em gotas e a mistura da reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. Procedimento: a mistura da
 5 reação foi temperada com NaHCO_3 aquoso, depois extraída com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na_2SO_4 e evaporadas. O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (0,009
 10 g, 19% de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 351,02.

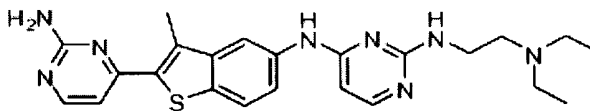
EXEMPLO 76



N^4 -(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)- N^2 -metil pirimidina-2,4-diamina:

15 Um recipiente de microondas foi carregado com 4-(5-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,27 mmol, preparada no Exemplo 74, Etapa 1), metanamina (2,7 mmol) e álcool isopropílico (1,35 mL), depois vedado e irradiado em um aparelho de microondas a
 20 100°C por 10 min. Procedimento: foi adicionada água, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na_2SO_4 e evaporadas. O material cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa,
 25 gerando o composto (0,050 g, 51% de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS: $(\text{M}+1)^+$: 364,01.

EXEMPLO 77

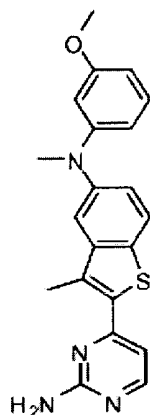


N^4 -(1-(1-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)- N^2 -diisopropilpirimidina-2,4-diamina:

fen-5-il)- N^2 -(2-(dietilamino) etil) pirimidina-2,4-diamina:

O composto foi preparado de maneira análoga a N^4 -(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)- N^2 -metil-pirimidina-2,4-diamina no Exemplo 76, onde N^1, N^1 -dietiletano-1,2-diamina foi substituída por metanamina. LCMS: (M+1)⁺: 449,06.

EXEMPLO 78

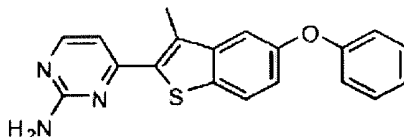


4-(5-((3-Metoxifenil)(metil)amino)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 8 mL com tampa de rosca perfurável foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (128 mg, 0,400 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 13), 3-metoxi- N -metilanilina (0,105 mL, 0,803 mmol), tris(dibenzilideneacetona)dipaládio(0) (23 mg, 0,025 mmol), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)cloreto de imidazólio (34 mg, 0,080 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (192 mg, 2,00 mmol), em seguida evacuados e cheios com nitrogênio(3x). Dioxano (2 mL, anidro) foi adicionado e nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura da reação por aprox. 10 min. O recipiente de reação foi vedado e agitado em banho de óleo a 95°C por 16h, depois deixado esfriar e em seguida filtrado por Celite. O filtrado foi evaporado e o produto cru foi purificado por cromatografia por sílica-gel eluindo com metanol em CH₂Cl₂ de posteriormente purificado outra vez por

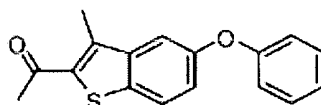
HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o produto como um sólido laranja (sal mono TFA, 1,1 mg, 0,6%).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,56 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 377,00.

EXEMPLO 79



4-(3-Metil-5-fenoxibenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina

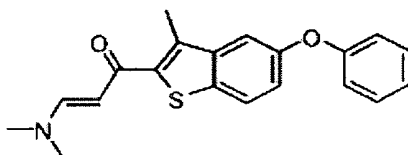
Etapa 1



1-(3-Metil-5-fenoxibenzo[b]tiofen-2-il)etanona:

Um frasco de 250 mL com fundo redondo foi carregado com 1-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)etanona (1,34 g, 4,98 mmol) preparada conforme descrito no Exemplo 12, fenol (470 mg, 4,99 mmol), K₃PO₄ (2,12 g, 9.99 mmol), Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,450 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)bifenila (220 mg, 0,740 mmol), em tolueno (50 mL). A mistura resultante foi agitada em refluxo sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas e monitorada por TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1/50). A mistura da reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por eleição através de uma coluna de sílica-gel com EtOAc/éter de petróleo (1/50) para obter 0,32 g (23%) do produto como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,79-7,62 (m, 1H), 7,45-7,00 (m, 7H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

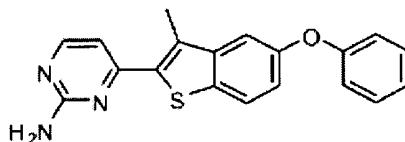
Etapa 2



(*E*)-3-(Dimetilamino)-1-(3-metil-5-fenoxibenzo[*b*]-tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo foi carregado com 1-(3-metil-5-fenoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)etanona (320 mg, 1,13 mmol) e DMFDMA (5 mL). A solução resultante foi agitada em refluxo por 24 horas. O resíduo foi concentrado para obter o produto de sólido amarelo (350 mg). O produto foi utilizado sem purificação posterior.

Etapa 3

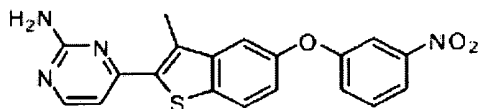


10 4-(3-Metil-5-fenoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com a solução de EtONa recém-preparada (322 mg, 4,13 mmol), hidrocloreto de guanidina (396 mg, 4,15 mmol) e etanol (5mL).
 15 A mistura resultante foi agitada por 0,5 horas em refluxo, depois resfriada até a temperatura ambiente e filtrada para retirar o cloreto de sódio. Ao filtrado foi adicionada (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(3-metil-5-fenoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (350 mg, 1,04 mmol), que posteriormente foi agitada
 20 por 4 horas em refluxo. A reação foi monitorada por TLC, eluída com EtOAc/TEA (1 mL/1 gota). Após a filtração, a mistura da reação foi resfriada quando houve a formação de um sólido. O sólido foi isolado por filtração e lavado com etanol (2mL). Purificação via cromatógrafo flash, eluída com
 25 EtOAc, gerou o produto como um sólido branco (136 mg, 39%).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,35 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,54-

6,97 (m, 8H), 6,80 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).). LCMS (M+1)⁺: 334,10.

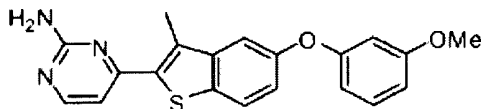
EXEMPLO 80



4-(3-Metil-5-(3-nitrofenoxi)benzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(3-metil-5-fenoxibenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina, onde 3-nitrofenol foi substituído por fenol conforme descrito no Exemplo 79. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 8,36 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 379.

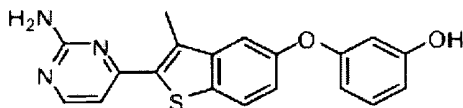
EXEMPLO 81



4-(5-(3-Metoxifenóxi)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(3-metil-5-fenoxibenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina, onde 3-metoxifenol foi substituído por fenol conforme descrito no Exemplo 79. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,35 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 391.

EXEMPLO 82

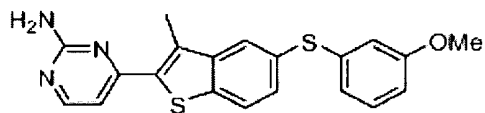


3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iloxi)fenol:

Um frasco de 5 ML com fundo redondo foi carregado

com 4-(5-(3-metoxifenoxi)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (15.8 mg, 0,0435 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 81) e cloreto de metileno (0,5 mL). A solução resultante foi resfriada até -78°C sob atmosfera de nitrogênio, onde BBr₃ (98,0 mg, 0,391 mmol) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Procedimento: a mistura foi despejada em água gelada (25 mL), extraída três vezes com EtOAc (25 mL), lavada com salmoura (50 mL) e seca por Na₂SO₄. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia flash de SiO₂ eluindo com metanol a 10% e cloreto de metileno para produzir o composto em 11,2 mg (74% de rendimento), como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,62 (s, 3H). LCMS (M+1)⁺: 350,01.

EXEMPLO 83



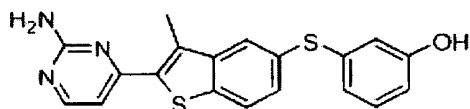
4-(5-(3-Metoxifeniltio)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (96mg, 0,3 mmol, descrita no Exemplo 13), 3-metoxibenzenotiol (37 µL, 0,3 mmol), disopropil etilamina (209 µL, 1,2 mmol), Xantphos (17 mg, 0,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,7 mg, 0,015 mmol) e dioxano (1,0 mL, anidro). A mistura resultante foi aquecida em banho de óleo a 98°C por 3 horas. O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a reação foi concentrada e purificada por cromatografia flash (eluição por gradiente, acetato de etila a 0-50%/hexanos), gerando o composto como um

pó amarelo claro (102 mg, 90% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,79 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LCMS (M+1) $^+$: 379,99.

5

EXEMPLO 84

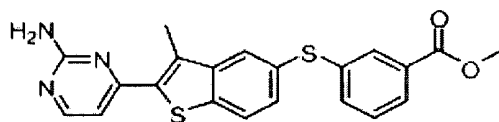


3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iltio)fenol:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 4-(5-(3-metoxifeniltio)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (33 mg, 0,081 mmol, descrita no Exemplo 83), cloreto de metileno (0,36 mL), resfriado até -78°C e tratado com BBr_3 (31 μL , 0,327 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a reação foi diluída com acetato de etila, lavada com NaHCO_3 (1N aq.), concentrada e purificada por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa. O produto era como um pó amarelo claro (4,3 mg, 33% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (bs, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). LCMS (M+1) $^+$: 366,12.

20

EXEMPLO 85



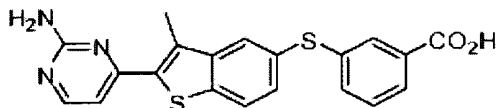
25

Metil-3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iltio)benzoato:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-(3-metoxifeniltio)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (Exemplo 83), onde metil-3-mercaptobenzoato foi

substituído por 3-metoxibenzenotiol na etapa final da sequência. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,11 (bs, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LCMS (M+1) $^+$: 408,15.

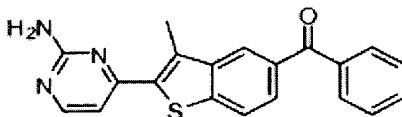
EXEMPLO 86



3-(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iltio) ácido benzóico:

Um frasco de 10 mL de fundo redondo contendo a solução de NaOH (5,6 mg, 0,243 mmol), água (100 μL), metanol (700 μL) e THF (700 μL) foi tratado com metil 3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iltio)benzoato (33 mg, 0,081 mmol, descrito no Exemplo 85). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. O andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: a reação foi neutralizada com ácido cítrico (1M aq.), diluído com água (1 mL) e concentrada até a formação de um sólido. O sólido foi isolado por filtragem, enxaguado com água e éter e seco sob alto vácuo, gerando o produto como um pó amarelo claro (22 mg, 69% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS (M+1) $^+$: 394,13.

EXEMPLO 87

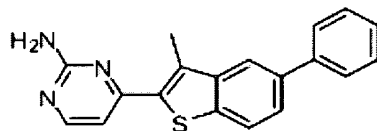


(2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iltio) (fenil)metanona:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com 2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carbo-

nitrila (0,010g, 0,037 mmol, preparado na Etapa 1 do Exemplo 32) e THF, posteriormente resfriada até 0°C. Fenil-lítio (0,148 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por 1h. Procedimento: metanol foi adicionado e a mistura foi
 5 posicionada entre EtOAc (2 x 10 mL) e salmoura. As fases orgânicas combinadas foram secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (2 mg, 15% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,32-8,31 (m, 2H), 8,07 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 2,82 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 345.81.
 10

EXEMPLO 88

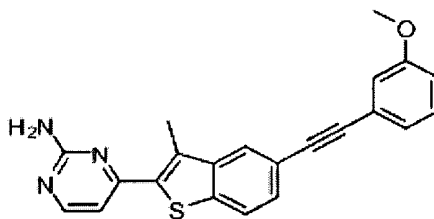


4-(3-Metil-5-fenilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-
 15 amina:

Um recipiente de microondas foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il) pirimidin-2-amina (0,015 g, 0,047 mmol, preparada no Exemplo 13), ácido fenilborônico (0,0086 g, 0,07 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,003 g, 0,005 mmol),
 20 Na₂CO₃ aquoso (2 M, 0,060 mL) e a 3:1 mistura de THF e água (0,47 mL). Esta mistura foi posteriormente degasificada e cheia com nitrogênio três vezes e, em seguida, o recipiente foi vedado e irradiado em um dispositivo de microondas a 100°C por 10 min. O andamento da reação foi monitorado por
 25 LCMS. Procedimento: água (2 mL) foi adicionada, a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, depois secas por Na₂SO₄ e evaporadas. O produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o
 30 composto (2 mg, 41% de rendimento) como um sólido

esbranquiçado. LCMS: (M+1)⁺: 317,93.

EXEMPLO 89



4-(5-((3-Metoxifenil)etnil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

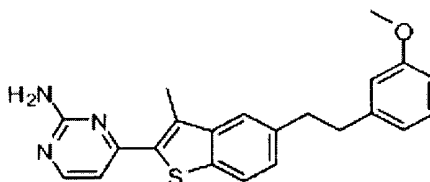
5 Um frasco de 10 mL de fundo redondo foi carregado com 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,31 mmol, preparada no Exemplo 13), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,022 g, 0,031 mmol), CuI (0,012 g, 0,062 mmol) e THF (1,5 mL). Esta mistura foi degaseificada três vezes e cheia com

10 nitrogênio e carregada com 1-etnil-3-metoxibenzeno (0,041 g, 0,31 mmol). A mistura da reação foi refluxada de um dia para o outro e o andamento da reação foi monitorado por LCMS. Procedimento: diluída com água (2 mL), extraída com EtOAc (100 mL), lavada com salmoura, seca por Na₂SO₄ e evaporada. O

15 produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (52 mg, 47% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,37 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 4H), 3,79 (s, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: (M+1)⁺: 372,00.

20

EXEMPLO 90

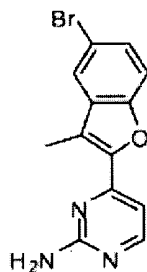


4-(5-(3-Metoxifenetil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina:

Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado

com 4-(5-((3-metoxifenil)etnil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,02 g, 0,05 mmol, preparada no Exemplo 89), Pd/C (0,006 g, 10% tipo Degussa) e metanol (5 mL). A mistura da reação foi purgada com nitrogênio, depois lavada com hidrogênio e agitada de um dia para o outro. Procedimento: a mistura da reação foi filtrada por Celite e evaporada. O produto cru foi purificado por HPLC semi-preparativa de C18 de fase reversa, gerando o composto (15 mg, 75% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. LCMS: (M+1)⁺: 380,18.

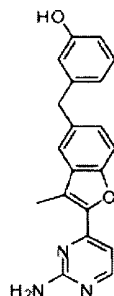
EXEMPLO 91



4-(5-Bromo-3-metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina:

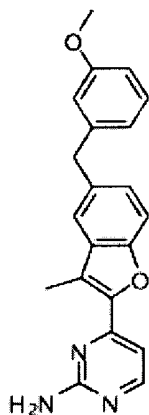
O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 13, onde 4-bromofenol foi substituído por 4-bromobenzenotiol na etapa 1 dessa sequência. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,13 (bs, 2H), 2,68 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 304,05.

EXEMPLO 92



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzofuran-5-il)metil)fenol:

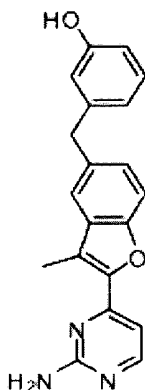
Etapa 1



4-(5-(3-Metoxibenzil)-3-metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina:

O composto foi preparado de maneira análoga a 4-(5-benzila-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 24, onde cloreto de (3-metoxibenzil)zinco(II) foi substituído por brometo de benzil-
 10 zinco(II) e 4-(5-bromo-3-metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina foi substituída por 4-(5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina. LCMS: (M+1)⁺: 346,20.

Etapa 2

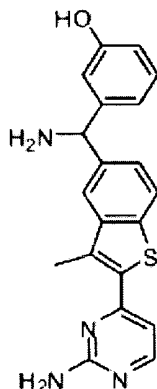


3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzofuran-5-il)metil)fenol:

O composto foi preparado de maneira análoga a 3-(2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-5-iloxi)fenol,

onde 4-(5-(3-metoxibenzil)-3-metilbenzofuran-2-il)pirimidin-2-amina foi substituída por 4-(5-(3-metoxifenoxi)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina conforme descrito no Exemplo 82. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 332,21.

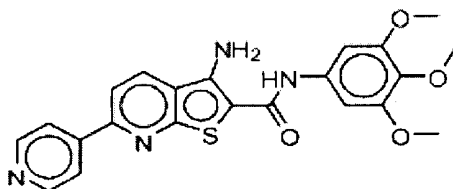
EXEMPLO 93



3-((2-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzofuran-5-il)metil)fenol:

4-(5-(Amino(3-metoxifenil)metil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina, preparada conforme descrito no Exemplo 32, foi demetilada com BBr₃, conforme descrito no Exemplo 82, para gerar o composto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,64 (br, 1H), 8,92 (bm, 3H), 8,36 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 2,70 (s, 3H). LCMS: (M+1)⁺: 363,17.

EXEMPLO 94



20

O Exemplo 93 está disponível no mercado.
Compostos Preparados por Síntese Paralela

A invenção é ilustrada pelos seguintes Esquemas:

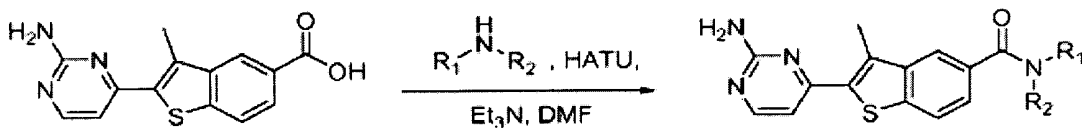
ESQUEMA 12



Os exemplos 94-327 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 12.

Material de partida: 4-(5-(aminometil)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirimidin-2-amina foi preparada conforme descrito no Exemplo 33. Onde, R-COOH é um ácido carboxílico selecionado para obter os Exemplos 91-324, que foram preparados pelo Procedimento Geral 1.

ESQUEMA 13



Os exemplos 328-570 podem ser sintetizados utilizando-se o procedimento sintético geral a seguir, disposto no Esquema 13.

Material de partida: 2-(2-aminopirimidin-4-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-ácido carboxílico foi preparado conforme descrito no Exemplo 19. Em que, as aminas 1° e 2° foram selecionadas para obter os Exemplos 325-567, que foram preparados pelo Procedimento Geral 2.

Condições Gerais:

Condições Gerais 1:

Monômeros de ácido carboxílico (4 µmol) em DMF (8 µL) foram transferidos para cada poço de placa de 384 poços, em seguida tratados com a solução inicial (1,8 µmol) e Et₃N (6,0 µmol) em DMF (18 µL), seguidos por uma solução HATU (2,0 µmol) em DMF (8 µL). A placa de reação foi vedada a quente e agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi

removido a vácuo. Os produtos tiveram a sua pureza analisada por LCMS antes dos testes.

Condições Gerais 2:

Monômeros de amina (4 μmol) em DMF (8 μL) foram transferidos para cada poço de uma placa de 384 poços, em seguida tratados com uma solução de partida (4,0 μmol) e Et_3N (8,8 μmol) em DMF (30 μL), seguido por uma solução HATU (4,4 μmol) em DMF (10 μL). A placa de reação foi vedada a quente e agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi removido a vácuo. Os produtos tiveram a sua pureza analisada por LCMS antes dos testes.

A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos.

95	<chem>CC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
96	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=O)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>
97	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CC#N)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>
98	<chem>C[C](O)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
99	<chem>CCC(=O)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
100	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C(C)(C)C)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>
101	<chem>CC(C)CC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
102	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cnc[nH]3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
103	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ncc[nH]3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
104	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C3=CCCC3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
105	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C(F)(F)F)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>
106	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C3CCCO3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
107	<chem>CC(=O)NCC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
108	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
109	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccn3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
110	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccncc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
111	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
112	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C(O)CCl)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>

113	<chem>Cc1cc(n[nH]1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
114	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cn(C)cn3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
115	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C3CCCCC3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
116	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3csen3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
117	<chem>CCOC(=O)CC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
118	<chem>Cc1cccc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
119	<chem>Cc1cccc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
120	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
121	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc(O)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
122	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
123	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
124	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
125	<chem>CCCCCCCC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
126	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(cc3)C#N)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
127	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(c3)C#N)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
128	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3cccc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
129	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3C=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
130	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(C=O)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
131	<chem>Cc1ccc(c(C)c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
132	<chem>Cc1cccc1CC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
133	<chem>Cc1cccc(c1C)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
134	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
135	<chem>Cc1cc(C)cc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
136	<chem>Cc1ccc(cc1C)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

137	<chem>CCc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
138	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
139	<chem>Cc1cccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1O</chem>
140	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3cccc(O)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
141	<chem>Cc1ccc(O)c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
142	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(O)ccc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
143	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc(O)c3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
144	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(O)cc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
145	<chem>Cc1ccc(cc1F)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
146	<chem>Cc1ccc(F)cc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
147	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
148	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)nc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
149	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccnc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
150	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccnc(Cl)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
151	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Cl)ccn3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
152	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccncc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
153	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c(F)cccc3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
154	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)c3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
155	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)cc3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
156	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)cc(F)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
157	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)c(F)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
158	<chem>CC(CC(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)CC(C)(C)C</chem>
159	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C3CCc4cccc34)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
160	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C(Cl)(Cl)Cl)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>

161	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccccc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
162	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
163	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3cccc(O)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
164	<chem>CC(=O)c1cccc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
165	<chem>CC(=O)c1cccc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
166	<chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
167	<chem>Cc1cccc1CCC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
168	<chem>Cc1ccc(CCC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>
169	<chem>CCC(C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4cccc4</chem>
170	<chem>Cc1cc(C)c(c(C)c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
171	<chem>CCCc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
172	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc4OCOc4c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
173	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccccc3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
174	<chem>CCOc1cccc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
175	<chem>Cc1cccc1OCC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
176	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CCc3ccccc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
177	<chem>COc1cccc1CC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
178	<chem>CC(C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccc(O)cc4</chem>
179	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3[N+](=O)[O-])cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
180	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc(c3)[N+](=O)[O-])cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
181	<chem>COc1cccc(O)c1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
182	<chem>COc1ccc(O)c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
183	<chem>COc1ccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c(O)c1</chem>
184	<chem>COc1ccc(cc1O)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

185	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(O)c(O)c(O)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
186	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3ccc(O)c(F)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
187	<chem>Cc1cc(cc(Cl)n1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
188	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3c(F)cccc3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
189	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc4cccc34)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
190	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)cc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
191	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Cl)ccc3O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
192	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc4ncccc4c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
193	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cnc(O)c(Cl)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
194	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)cc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
195	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c(F)cccc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
196	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CNC(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c3ccnc(N)n3</chem>
197	<chem>Cc1c(cc2cccc12)C(=O)NCc3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
198	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CC3Cc4cccc4C3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
199	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C3CCc4cccc4C3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
200	<chem>COc1cccc1C=CC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
201	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3csc4cccc34)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
202	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc4cccc4s3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
203	<chem>CCCCc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
204	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(cc3)C(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
205	<chem>CN(C=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
206	<chem>CC(=O)Nc1cccc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
207	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)COc3cccc3C=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
208	<chem>CC(=O)Oc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

209	<chem>COC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
210	<chem>CC(=O)Oc1cccc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
211	<chem>CC(=O)Oc1cccc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
212	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3ccc4OCOc4c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
213	<chem>CCCOc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
214	<chem>CC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
215	<chem>Cc1cccc(c1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)[N+][([O-])=O</chem>
216	<chem>Cc1cccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1[N+][([O-])=O</chem>
217	<chem>Cc1ccc(c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)[N+][([O-])=O</chem>
218	<chem>Cc1c(cccc1[N+][([O-])=O]C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
219	<chem>COc1ccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c(OC)c1</chem>
220	<chem>COc1cccc(OC)c1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
221	<chem>COc1cc(OC)cc(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
222	<chem>COc1cccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1OC</chem>
223	<chem>Cc1ccc(SCC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
224	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccc(Cl)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
225	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccccc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
226	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(c(O)c3)[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
227	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(O)ccc3[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
228	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(ccc3O)[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
229	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(ccc3F)[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
230	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)ccc3[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
231	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(F)c(c3)[N+][([O-])=O]cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
232	<chem>COc1ccc(Cl)cc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

233	<chem>COc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
234	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3ccc(O)c(Cl)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
235	<chem>COc1cc(cc(Cl)n1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
236	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc4cc(O)ccc4c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
237	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c(O)ccc4ccccc34)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
238	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc4ccccc4cc3O)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
239	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc4ccccc4c3O)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
240	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc4cccc(O)c4n3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
241	<chem>C[C](NC(=O)OC(C)(C)C)(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
242	<chem>C[C](NC(=O)OC(C)(C)C)(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
243	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3C(F)(F)F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
244	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CCc3nc4ccccc4[nH]3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
245	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc(Cl)c3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
246	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)cc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
247	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Cl)ccc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
248	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)c(F)c(O)c3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
249	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccc4OCOc4c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
250	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)CCC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
251	<chem>CCCCCc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
252	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)c(F)cc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
253	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
254	<chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
255	<chem>COc1cc(C=CC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)ccc1O</chem>
256	<chem>COc1ccc(C=CC(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1O</chem>

257	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
258	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc4cc(Cl)ccc4o3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
259	<chem>COc1ccc(c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)[N+][([O-])=O</chem>
260	<chem>COc1cc(cc(OC)c1O)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
261	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3-c4ccccc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
262	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Br)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
263	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Br)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
264	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)c3[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
265	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(ccc3Cl)[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
266	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(cc3Cl)[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
267	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)cc3[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
268	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)c(c3)[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
269	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Cl)ccc3[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
270	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Br)n3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
271	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cncc(Br)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
272	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(F)c(F)cc3[N+][([O-])=O)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
273	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
274	<chem>CC(C)Cc1ccc(cc1)C(C)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
275	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Cl)c(O)c(Cl)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
276	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c(F)c(F)c(F)c(F)c3F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
277	<chem>COc1cc(OC)c(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c(OC)c1</chem>
278	<chem>COc1cc(OC)c(cc1OC)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
279	<chem>COc1cc(cc(OC)c1OC)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
280	<chem>COc1ccc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c(OC)c1OC</chem>

281	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3Cc4ccccc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
282	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3Oc4ccccc4)c3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
283	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccccc3Oc4ccccc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
284	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
285	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(cc3)-c4ccc(O)cc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
286	<chem>Cc1cc(ccc1Br)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
287	<chem>Cc1ccc(cc1Br)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
288	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)Cc3ccc(Br)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
289	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CCCN3C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
290	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C=Cc3ccccc3C(F)(F)F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
291	<chem>CCOc1ccc2ccccc2c1C(=O)NCc3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
292	<chem>CC(C)[C](NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
293	<chem>CC(C)[C](NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
294	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CCc3ccc(c3)C(F)(F)F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
295	<chem>CC1=NN(C(=O)C1)c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
296	<chem>Cc1nc(Br)sc1C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
297	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c4ccccc4cc5ccccc35)cc12)-c6ccnc(N)n6</chem>
298	<chem>CC(C)c1cc(C(C)C)c(O)c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
299	<chem>CC(=O)N[C](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
300	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3c(Cl)cc(Cl)cc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
301	<chem>COc1cc(C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c(cc1OC)[N+][O-]=O</chem>
302	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(OCc4ccccc4)cc3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
303	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CCc3ccccc3Br)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
304	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)CCc3ccc(Br)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>

305	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CCCCN3C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
306	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Oc4cccc(O)c4)cc3)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
307	<chem>COc1ccc2cc(ccc2c1)CC(=O)NCc3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
308	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CN(CCN3)C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
309	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CN(CCN3)C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
310	<chem>COc1ccc(Br)c(c1)C(=O)NCc2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
311	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CC(O)CN3C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
312	<chem>CC(C)C(N(C)C(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
313	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(cc3[N+])([O-])=O)C(F)(F)F)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
314	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cc(Br)ccc3Cl)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
315	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(Cl)c(Br)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
316	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3C(=O)c4ccc(O)cc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
317	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3cccc3C(=O)c4ccc(F)cc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
318	<chem>CC(C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccc(c(F)c4)-c5ccccc5</chem>
319	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(I)cc3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
320	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)c3ccc(I)c3)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
321	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3CCCN3C(=O)OCc4cccc4)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
322	<chem>CCC(C)[C](NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
323	<chem>CC(C)C[C](NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
324	<chem>CC(C(=O)NCc1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccc(c4)C(=O)c5ccccc5</chem>
325	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C](Cc3cccc3)NC(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
326	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C](Cc3cccn3)NC(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c4ccnc(N)n4</chem>
327	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)[C]3Cc4cccc4CN3C(=O)OC(C)(C)C)cc12)-c5ccnc(N)n5</chem>
328	<chem>Cc1c(sc2ccc(CNC(=O)C(Cc3ccc(O)cc3)NC(=O)OC(C)(C)C)cc12)c4ccnc(N)n4</chem>
329	<chem>CNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>

330	<chem>CCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
331	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC#C)-c3ccnc(N)n3</chem>
332	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC#N)-c3ccnc(N)n3</chem>
333	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
334	<chem>CC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
335	<chem>CCCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
336	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCN)-c3ccnc(N)n3</chem>
337	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCO)-c3ccnc(N)n3</chem>
338	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCC#N)-c3ccnc(N)n3</chem>
339	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
340	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC3CC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
341	<chem>CCC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
342	<chem>CC(C)CNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
343	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCCO)-c3ccnc(N)n3</chem>
344	<chem>CC(CO)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
345	<chem>COCCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
346	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
347	<chem>CCCC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
348	<chem>CCC(C)CNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
349	<chem>CC(C)C(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
350	<chem>CC(C)CCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
351	<chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
352	<chem>COCC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
353	<chem>CCC(CO)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>

354	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCCCO)-c3ccnc(N)n3</chem>
355	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccco3)-c4ccnc(N)n4</chem>
356	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
357	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC3CCCO3)-c4ccnc(N)n4</chem>
358	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCC(C)(C)C)-c3ccnc(N)n3</chem>
359	<chem>CC(C)CC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
360	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CONC3=O)-c4ccnc(N)n4</chem>
361	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NN3CCOCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
362	<chem>CC(C)C(CO)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
363	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
364	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3cccn3)-c4ccnc(N)n4</chem>
365	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3cccn3)-c4ccnc(N)n4</chem>
366	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccncc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
367	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3cccs3)-c4ccnc(N)n4</chem>
368	<chem>CC1CCC(CC1)NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
369	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC3CCCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
370	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
371	<chem>CC1CCCCC1NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
372	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCN3CCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
373	<chem>CN1CCN(CC1)NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
374	<chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
375	<chem>Cc1cccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>
376	<chem>C[C@H](NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccccc4</chem>
377	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccccc4</chem>

378	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
379	<chem>Cc1ccccc1CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
380	<chem>Cc1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
381	<chem>Cc1cnc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cn1</chem>
382	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(F)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
383	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(F)cc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
384	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccccc3F)-c4ccnc(N)n4</chem>
385	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccnc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
386	<chem>CN1CCCC1CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
387	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCN3CCCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
388	<chem>CC(C)CCCC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
389	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCN3CCOCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
390	<chem>CCOC(=O)CC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
391	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCc4ccccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
392	<chem>Cc1ccc(CCNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
393	<chem>Cc1ccc(C)c(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>
394	<chem>C[C@H](NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccc(C)cc4</chem>
395	<chem>C[C@@H](NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccc(C)cc4</chem>
396	<chem>CC(CNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccccc4</chem>
397	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
398	<chem>Cc1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1C</chem>
399	<chem>CC(Cc1cncc1)NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
400	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(O)cc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
401	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCO3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>

402	<chem>COc1cccc1CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
403	<chem>COc1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
404	<chem>COc1cccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>
405	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(F)cc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
406	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3cccc3F)-c4ccnc(N)n4</chem>
407	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3cccc(F)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
408	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(Cl)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
409	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3cccc3Cl)-c4ccnc(N)n4</chem>
410	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(Cl)cc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
411	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCCN3CCCC3=O)-c4ccnc(N)n4</chem>
412	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(F)cc3F)-c4ccnc(N)n4</chem>
413	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(F)c(F)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
414	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3cc(F)cc(F)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
415	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCCN3CCOCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
416	<chem>CC(C)N(CCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)C(C)C</chem>
417	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCCc4cccc34)-c5ccnc(N)n5</chem>
418	<chem>CC(CCCc1cccc1)NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
419	<chem>CC(C)c1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
420	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc4OCOc4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
421	<chem>COc1cccc(CCNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>
422	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N[C@H](CO)Cc3cccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
423	<chem>COc1ccc(CCNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
424	<chem>COc1cccc1CCNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
425	<chem>CCOc1cccc1CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

426	<chem>COc1ccc(NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1OC</chem>
427	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccccc3Cl)-c4ccnc(N)n4</chem>
428	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(Cl)cc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
429	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccccc(Cl)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
430	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CC(C)(C)NC(C)(C)C3)-c4ccnc(N)n4</chem>
431	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
432	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccc(F)c(Cl)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
433	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CCC#N)Cc3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
434	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCNC(=O)OC(C)(C)C)-c3ccnc(N)n3</chem>
435	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3c[nH]c4ccccc34)-c5ccnc(N)n5</chem>
436	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccc(cc3)C(C)(C)C)-c4ccnc(N)n4</chem>
437	<chem>CN(CCCNC(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4ccccc4</chem>
438	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC3(O)CCCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
439	<chem>COc1cc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc(OC)c1</chem>
440	<chem>COc1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1OC</chem>
441	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCC(=O)c3ccccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
442	<chem>CCOC(=O)N1CCC(CC1)NC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
443	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCCNC(=O)OC(C)(C)C)-c3ccnc(N)n3</chem>
444	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccc(cc3)C(F)(F)F)-c4ccnc(N)n4</chem>
445	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccccc3)C(F)(F)F)-c4ccnc(N)n4</chem>
446	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccc(Cl)c(Cl)c3)-c4ccnc(N)n4</chem>
447	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3ccc(Cl)cc3Cl)-c4ccnc(N)n4</chem>
448	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCN(C3)Cc4ccccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
449	<chem>COc1ccc(OC)c(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)c1</chem>

450	<chem>CN(C)c1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1</chem>
451	<chem>COc1ccc(CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1O</chem>
452	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NC3CCN(CC3)Cc4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
453	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCc3cccc3OC(F)(F)F)-c4ccnc(N)n4</chem>
454	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc(cc3)S(N)(=O)=O)-c4ccnc(N)n4</chem>
455	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
456	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCc3ccc4OCOc4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
457	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)NCCC(c3cccc3)c4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
458	<chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCCNC(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
459	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
460	<chem>CCN(C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
461	<chem>CN(CC#C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
462	<chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
463	<chem>CCCN(C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
464	<chem>CN(CCO)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
465	<chem>CN(CCC#N)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
466	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCOCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
467	<chem>CC(C)CN(C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
468	<chem>CCN(C(C)C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
469	<chem>CCCCN(C)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
470	<chem>CCN(CCO)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
471	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCSC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
472	<chem>CC1CCCCN1C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
473	<chem>CC1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>

474	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
475	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCC3CO)-c4ccnc(N)n4</chem>
476	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC[C@@H]3CO)-c4ccnc(N)n4</chem>
477	<chem>CCCCN(CC)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
478	<chem>CCCN(CCC)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
479	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCSCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
480	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CCO)CCO)-c3ccnc(N)n3</chem>
481	<chem>CC1CC(C)CN(C1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
482	<chem>CN(C1CCCCC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
483	<chem>CC1CCCC(C)N1C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
484	<chem>CN(C)C1CCN(C1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
485	<chem>C[C@@H]1CN(C[C@H](C)N1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
486	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCC(CO)C3)-c4ccnc(N)n4</chem>
487	<chem>COC[C@@H]1CCCN1C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
488	<chem>CC1CN(CC(C)O1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
489	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCCC3CO)-c4ccnc(N)n4</chem>
490	<chem>CCN(CCCCCO)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3</chem>
491	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3Cc4ccccc4C3)-c5ccnc(N)n5</chem>
492	<chem>CN(Cc1ccccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
493	<chem>CCN(C1CCCCC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
494	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC(CC3)C(N)=O)-c4ccnc(N)n4</chem>
495	<chem>CC(=O)N[C@H]1CCN(C1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
496	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCC(C3)C(N)=O)-c4ccnc(N)n4</chem>
497	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCCC3CCO)-c4ccnc(N)n4</chem>

498	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCc4cccc4C3)-c5ccnc(N)n5</chem>
499	<chem>CCN(Cc1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
500	<chem>CN(CCc1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
501	<chem>CN(CCc1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
502	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCC4CCCC34)-c5ccnc(N)n5</chem>
503	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CC=C)C3CCCC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
504	<chem>COC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
505	<chem>CC(C)N(Cc1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
506	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CCO)Cc3cccc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
507	<chem>CN(CC(O)c1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
508	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC(O)(O)CC3)-c4ccnc(N)n4</chem>
509	<chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
510	<chem>CCOC(=O)C1CCCN(C1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
511	<chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
512	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CCC#N)Cc3ccnc3)-c4ccnc(N)n4</chem>
513	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
514	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
515	<chem>CCCCN(Cc1cccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
516	<chem>C[C@@H](N(CCO)C(=O)c1ccc2sc(c(C)c2c1)-c3ccnc(N)n3)c4cccc4</chem>
517	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CCCO)Cc3cccn3)-c4ccnc(N)n4</chem>
518	<chem>CN(CC(O)c1ccc(O)c1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
519	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)C4CCCC4)-c5ccnc(N)n5</chem>
520	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC(CC3)Cc4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
521	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)Cc4cccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>

522	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCN(CC3)Cc4ccccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
523	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(O)cc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
524	<chem>CN(C)CCN(Cc1ccccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
525	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccccc4F)-c5ccnc(N)n5</chem>
526	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(F)cc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
527	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)CC4CCCCC4)-c5ccnc(N)n5</chem>
528	<chem>CN(C[C@H](O)c1ccc(O)c(O)c1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
529	<chem>CCOC(=O)CC1N(CCNC1=O)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
530	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)OC(C)(C)C)-c4ccnc(N)n4</chem>
531	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC(C3)NC(=O)OC(C)(C)C)-c4ccnc(N)n4</chem>
532	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccccc4C#N)-c5ccnc(N)n5</chem>
533	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(cn4)C#N)-c5ccnc(N)n5</chem>
534	<chem>Cc1ccccc1N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5c1C</chem>
535	<chem>CC1CN(CCN1c2cccc(C)c2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
536	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)CCc4ccccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
537	<chem>Cc1ccc(cc1C)N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
538	<chem>Cc1ccc(N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5)c(C)c1</chem>
539	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
540	<chem>COc1ccc(cc1)N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
541	<chem>COc1ccccc1N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
542	<chem>COc1ccccc1N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
543	<chem>COc1ccc(CCN(C)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc1OC</chem>
544	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccccc4Cl)-c5ccnc(N)n5</chem>
545	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)cc4)-c5ccnc(N)n5</chem>

546	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(F)cc4F)-c5ccnc(N)n5</chem>
547	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(Cc3ccnc3)Cc4ccnc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
548	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CCN4CCOCC4)CC3)-c5ccnc(N)n5</chem>
549	<chem>CN(C1CCN(C1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
550	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
551	<chem>CCN(CC)CCN(Cc1ccccc1)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4</chem>
552	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)[N+][O-])=O)-c5ccnc(N)n5</chem>
553	<chem>CN(Cc1cccc2ccccc12)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
554	<chem>Cc1ccc(Cl)cc1N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
555	<chem>COc1cc(CN(C)C(=O)c2ccc3sc(c(C)c3c2)-c4ccnc(N)n4)cc(OC)c1OC</chem>
556	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(Cc3ccccc3)Cc4ccccc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
557	<chem>CN(C(Cc1ccccc1)c2ccccc2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
558	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCC(O)(CC3)c4ccc(Cl)cc4)-c5ccnc(N)n5</chem>
559	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N(CC#C)Cc3ccc(Cl)cc3Cl)-c4ccnc(N)n4</chem>
560	<chem>CCN(C(Cc1ccccc1)c2ccccc2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
561	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(C[C@H]3CO)C(=O)OC(C)(C)C)-c4ccnc(N)n4</chem>
562	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)C(C)(C)C)-c5ccnc(N)n5</chem>
563	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)Cc4ccc5OCOc5c4)-c6ccnc(N)n6</chem>
564	<chem>COc1cc2CCN(Cc2cc1OC)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
565	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)C(F)(F)F)-c5ccnc(N)n5</chem>
566	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(c4)C(F)(F)F)-c5ccnc(N)n5</chem>
567	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)c(Cl)c4)-c5ccnc(N)n5</chem>
568	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(en4)C(F)(F)F)-c5ccnc(N)n5</chem>
569	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccccc4Cl)-c5ccnc(N)n5</chem>
570	<chem>COc1ccc(cc1OC)N2CCN(CC2)C(=O)c3ccc4sc(c(C)c4c3)-c5ccnc(N)n5</chem>
571	<chem>Cc1c(sc2ccc(cc12)C(=O)N3CCCC(C3)c4ccc(cc4)C(F)(F)F)-c5ccnc(N)n5</chem>

Os compostos a seguir são representados aqui

utilizando-se o Sistema de Registro de Linha de Entrada Molecular Simplificada, ou SMILES. O SMILES é um moderno sistema de notação química, desenvolvido por David Weininger e Daylight Chemical Information Systems, Inc., que é

5 construído em todos os grandes pacotes de software comerciais de desenho de estrutura química. O software não é necessário para interpretar os strings de texto do SMILES e uma explicação de como traduzir o SMILES em estruturas pode ser encontrada em Weininger, D., J. Chem. Inf. Comput. Sci 1988,

10 28, 31-36. Todos os strings do SMILES aqui utilizados, bem como muitos nomes IUPAC, foram gerados utilizando-se o ChemDraw 10.0, da CambridgeSoft.

Os compostos a seguir em geral podem ser produzidos com os métodos supramencionados. Espera-se que esses

15 compostos, quando preparados, apresentem atividade similar à dos que foram produzidos nos exemplos acima.

```
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC=CN31
CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC=CN64
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=CC=CN31
CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=CC=CN64
NC1=NC=CC(C2=C(CC)N3C=CN=CC3=N2)=N1
NC4=NON=C4C5=C(CC)N6C=CN=CC6=N5
NC1=NC=CC(C2=C(CC)N3C=CC=CC3=N2)=N1
NC4=NON=C4C5=C(CC)N6C=CC=CC6=N5
CC1=C2C=CN=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=CN=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C2C=CN=CN2C=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=CN=CN5C=C4C6=NON=C6N
NC1=NC=CC(C2=CN3C=NC=CC3=C2CC)=N1
NC4=NON=C4C5=CN6C=NC=CC6=C5CC
CC1=C2C=CC=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=CC=CN5N=C4C6=NON=C6N
NC1=NC=CC(C2=NN3C=CC=CC3=C2CC)=N1
```

NC4=NON=C4C5=NN6C=CC=CC6=C5CC
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC)=CN31
 CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC(OC)=CN64
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=CC(OC)=CN31
 CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=CC(OC)=CN64
 CC1=C2C=C(OC)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
 CC4=C5C=C(OC)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
 CC1=C2C=C(OC)C=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
 CC4=C5C=C(OC)C=CN5N=C4C6=NON=C6N
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC)=CN31
 CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC(NC)=CN64
 CC1=C2C=C(NC)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
 CC4=C5C=C(NC)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
 CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)OC3=CN=CC=C31
 CC4=C(C5=NON=C5N)OC6=CN=CC=C64
 NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC=NC=C3O2)=CC=N1
 NC4=NON=C4C5=C(CC)C6=CC=NC=C6O5
 CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=CN=C31
 CC4=C(C5=NON=C5N)SC6=CN=CN=C64
 CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=CN=C31
 CC4=C(C5=NON=C5N)SC6=CC=CN=C64
 CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=NC=C31
 CC4=C(C5=NON=C5N)SC6=CC=NC=C64
 CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=NC=CC=C31
 CC4=C(C5=NON=C5N)SC6=NC=CC=C64
 NC1=NC(C2=C(CC)C3=NC=NC=C3S2)=CC=N1
 NC4=NON=C4C5=C(CC)C6=NC=NC=C6S5
 NC1=NC(C2=C(CC)C3=CN=CN=C3S2)=CC=N1
 NC4=NON=C4C5=C(CC)C6=CN=CN=C6S5
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(CC4=CC=CC=C4)=CN31
 CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(CC8=CC=CC=C8)=CN75
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC4=CC=CC=C4)=CN31
 CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(OC8=CC=CC=C8)=CN75
 CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(SC4=CC=CC=C4)=CN31
 CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(SC8=CC=CC=C8)=CN75

CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(S(C4=CC=CC=C4)(=O)=O)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(S(C8=CC=CC=C8)(=O)=O)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CC=CC=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CC=CC=C8)=CN75
CC1=C2C=C(C(C3=CC=CC=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(C(C7=CC=CC=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(OC3=CC=CC=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(OC7=CC=CC=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(SC3=CC=CC=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(SC7=CC=CC=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(S(C3=CC=CC=C3)(=O)=O)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(S(C7=CC=CC=C7)(=O)=O)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(NC3=CC=CC=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(NC7=CC=CC=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(CC4=CC=CC(O)=C4)=CN31.CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(CC8=CC=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC4=CC=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(OC8=CC=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(SC4=CC=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(SC8=CC=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(S(C4=CC=CC(O)=C4)(=O)=O)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(S(C8=CC=CC(O)=C8)(=O)=O)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CC=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CC=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(CC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(CC8=CC=CC(C(O)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(OC8=CC=CC(C(O)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(SC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(SC8=CC=CC(C(O)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)=CN31

CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CC=CC(C(O)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(CC4=CC=CC(C(NC)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(CC8=CC=CC(C(NC)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC4=CC=CC(C(NC)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(OC8=CC=CC(C(NC)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(SC4=CC=CC(C(NC)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(SC8=CC=CC(C(NC)=O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CC=CC(C(NC)=O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CC=CC(C(NC)=O)=C8)=CN75
CC1=C2C=C(CC3=CC=CC(O)=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(CC7=CC=CC(O)=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(OC3=CC=CC(O)=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(OC7=CC=CC(O)=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(SC3=CC=CC(O)=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(SC7=CC=CC(O)=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C2C=C(NC3=CC=CC(O)=C3)N=CN2N=C1C4=NC(N)=NC=C4
CC5=C6C=C(NC7=CC=CC(O)=C7)N=CN6N=C5C8=NON=C8N
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(CC4=CN=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(CC8=CN=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OC4=CN=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(OC8=CN=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(SC4=CN=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(SC8=CN=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(S(C4=CN=CC(O)=C4)(=O)=O)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(S(C8=CN=CC(O)=C8)(=O)=O)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CN=CC(O)=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CN=CC(O)=C8)=CN75
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NC4=CN=CC=C4)=CN31
CC5=C(C6=NON=C6N)N=C7C=NC(NC8=CN=CC=C8)=CN75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(CC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CN=C(CC8=CC=CC(OC)=C8)C=C75

CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=C(CC4=CN=CC(C(O)=O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CC=C(CC8=CN=CC(OC)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(CC4=CN=CC(C(O)=O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CN=C(CC8=CN=CC(OC)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(NC4=CC=CC(C(O)=O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CN=C(NC8=CC=CC(OC)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=C(CC4=CN=CC(O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CN=C(CC8=CC=CC(O)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(CC4=CN=CC(O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CN=C(NC8=CC=CC(O)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=C(NC4=CNC=N4)C=C31
CC5=C(C6=CC=NC(N)=N6)SC7=CC=C(CC8=CN=C8)C=C75
NC1=NC=CC(C2=C(CC)N3C=C(NC4=CN=C4)N=CC3=N2)=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)N7C=C(NC8=CNC=N8)N=CC7=N6
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NCCCCO)=CN31
CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC(NCCCCO)=CN64
CC1=C2C=C(NCCCCO)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=C(NCCCCO)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(OCCCCO)=CN31
CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC(OCCCCO)=CN64
NC1=NC=CC(C2=C(CC)N3C=C(OCCO)N=CC3=N2)=N1
NC4=NON=C4C5=C(CC)N6C=C(OCCO)N=CC6=N5
NC1=NC=CC(C2=C(CC)N3C=C(NCCO)N=CC3=N2)=N1
NC4=NON=C4C5=C(CC)N6C=C(NCCO)N=CC6=N5
CC1=C2C=C(NCCO)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=C(NCCO)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C2C=C(OCCCCO)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=C(OCCCCO)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C2C=C(OCCO)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=C(OCCO)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C(C2=NC(N)=NC=C2)N=C3C=NC(NCC(N)CO)=CN31

CC4=C(C5=NON=C5N)N=C6C=NC(NCC(N)CO)=CN64
CC1=C2C=C(NCC(N)CO)N=CN2N=C1C3=NC(N)=NC=C3
CC4=C5C=C(NCC(N)CO)N=CN5N=C4C6=NON=C6N
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)OC3=CN=C(OC4=CC=CC(O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=NON=C6N)OC7=CN=C(OC8=CC=CC(O)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)OC3=CN=C(OC4=CN=CC(O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=NON=C6N)OC7=CN=C(OC8=CN=CC(O)=C8)C=C75
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)OC3=CN=C(NCCO)C=C31
CC4=C(C5=NON=C5N)OC6=CN=C(NCCO)C=C64
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)OC3=CN=C(NCCCO)C=C31
CC4=C(C5=NON=C5N)OC6=CN=C(NCCCO)C=C64
NC1=NC(C2=C(CC)C3=NC(OC4=CC=CC(O)=C4)=NC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=NC(OC8=CC=CC(O)=C8)=NC=C7S6
NC1=NC(C2=C(CC)C3=NC(OCCCO)=NC=C3S2)=CC=N1
NC4=NON=C4C5=C(CC)C6=NC(OCCCO)=NC=C6S5
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N)C4=CC=CC(OC)=C4)=CC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N)C8=CC=CC(OC)=C8)=CC=C7S6
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N)C4=CC=CC(O)=C4)=CC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N)C8=CC=CC(O)=C8)=CC=C7S6
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N)C4=CC=CC(OC)=C4)=NC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N)C8=CC=CC(OC)=C8)=NC=C7S6
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N)C4=CC=CC(O)=C4)=NC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N)C8=CC=CC(O)=C8)=NC=C7S6
CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(C(N)C4=CC=CC(O)=C4)C=C31
CC5=C(C6=NON=C6N)SC7=CN=C(C(N)C8=CC=CC(O)=C8)C=C75
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N)C4=CC=CC(O)=C4)=CC=C3O2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N)C8=CC=CC(O)=C8)=CC=C7O6
NC1=NC(C2=C(CC)C3=CC(C(N(C)C)C4=CC=CC(O)=C4)=CC=C3S2)=CC=N1
NC5=NON=C5C6=C(CC)C7=CC(C(N(C)C)C8=CC=CC(O)=C8)=CC=C7S6

CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CN=C(C(N4CCOCC4)C5=CC=CC(O)=C5)C=C31
 CC6=C(C7=NON=C7N)SC8=CN=C(C(N9CCOCC9)C%10=CC=CC(O)=C%10)C=C
 86

CC1=C(C2=CC=NC(N)=N2)SC3=CC=C(C(N4CCNCC4)C5=CC=CC(O)=C5)C=C31
 CC6=C(C7=NON=C7N)SC8=CC=C(C(N9CCNCC9)C%10=CC=CC(O)=C%10)C=C
 86

A atividade dos compostos nos Exemplos 1-570 como inibidora de Rho-quinase é ilustrada no ensaio a seguir. Estima-se que os demais compostos relacionados acima, que ainda não foram preparados ou testados, também possuam
 5 atividade neste ensaio.

Ensaio de Atividade Biológica

Ensaio de Rho Kinase in vitro

Os ensaios bioquímicos de Rho-quinase descritos abaixo dependem da medição indireta, baseada na luciferase de
 10 vaga-lume, do consumo total de ATP pela quinase após incubação com substrato e ATP. 25 µl de tampão de ensaio de Rho-quinase (20 mM Tris-HCL [pH 7,5], 10mM de MgCl₂, 0,4 mM de CaCl₂, 0,15 mM de EGTA, 0,1mg/ml de albumina sérica bovina) contendo 0,82µg/ml de Rho-quinase 1 humana
 15 recombinante de terminal N marcada com GST (ROCK1, aminoácidos 1-535, Invitrogen Inc., cat. #PV-3691) ou Rho-quinase 2 humana recombinante de terminal N marcada com GST (ROCK2, aminoácidos 1-552, Invitrogen Inc., cat #PV3759), 100µg/ml S6 de substrato de peptídeo (referente a aminoácidos
 20 218-249 da proteína ribossômica 40S humana e adequados para ROCK1 ou ROCK2, por exemplo Upstate/Millipore Inc., cat #12-420) e 3 µM de ATP são colocados em poços de uma placa opaca de 384 poços. A placa é centrifugada por 30 segundos a aproximadamente 200xg. 240nl do composto de teste em DMSO são
 25 colocados em cada poço por transferência por pin passiva. A fase de intervalo dessa reação de quinase in vitro permite a adição de compostos logo após a reação começar. A reação é

deixada incubar a 30°C por 2 horas. As placas de ensaio são vedadas e mantidas em ambiente úmido. Após 2 horas, 25µl de reagente de ensaio de quinase de proteína easylite (Perkin-Elmer, Inc.) são adicionados.

5 Decorrida uma incubação adicional de 10 minutos à temperatura ambiente (cerca de 22°C), a atividade de luminescência é medida em um leitor de placa de modo múltiplo de Analisador de Dispositivos Moleculares ou outro leitor de placa adequado. A inibição da quinase resulta em menos
10 consumo de ATP e, portanto, maior sinal de luminescência. A atividade de controle negativo é medida com DMSO sem qualquer composto de teste. O controle positivo é 2-metil-1-(4-metilisoquinolin-5-ilsulfonil)perhidro-1,4-hidrocloreto de diazepina (também conhecido por H-1152P, sal de HCl). A
15 eficácia é medida como uma percentagem de atividade de controle positivo. 50% da concentração inibidora do composto (IC50) são medidos por ensaio em resposta de dose. Em alguns casos, as reações da quinase e o teste de composto são realizados em placas de poços múltiplos com 1536 poços em
20 condições similares, com volumes de ensaio escalados convenientemente. A designação NT significa que o exemplo citado não foi testado.

Tabela 1. Atividade Biológica

Exemplo	ROCK1 IC50 + indica ≤5uM - indica >5uM	ROCK2 IC50 + indica ≤5uM - indica >5uM
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	-	-
8	-	-
9	-	-

10	+	+
11		
12		
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
17	-	-
18	+	+
19	+	-
20	+	+
21	+	+
22	-	-
23	+	+
24	+	+
25	-	-
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+	+
34	+	+
35	+	+
36	+	+
37	-	-
38	-	-
39	-	-
40	+	+
41	+	+
42	-	+
43	+	+
44	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	-	-
55	+	+
56	+	+

57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	-	-
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+
84	+	+
85	+	+
86	+	+
87	-	+
88	+	-
89	-	-
90	-	-
91	+	+
92	+	+
93	+	+
94	+	+
95	-	-
96	-	-
97	+	+
98	-	+
99	+	+
100	+	+
101	+	+
102	+	+
103	+	+

104	+	+
105	-	+
106	-	+
107	-	+
108	+	-
109	-	+
110	-	+
111	-	+
112	-	+
113	-	+
114	-	+
115	-	+
116	-	+
117	-	+
118	-	-
119	-	+
120	-	+
121	+	+
122	-	+
123	-	+
124	-	+
125	-	+
126	+	+
127	+	+
128	+	+
129	+	+
130	+	+
131	+	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	-	-
136	-	-
137	-	-
138	-	+
139	-	+
140	-	+
141	-	+
142	-	+
143	-	+
144	-	+
145	-	+
146	-	+
147	-	+
148	-	+
149	-	+
150	+	+

151	+	+
152	+	+
153	+	+
154	-	+
155	-	+
156	+	+
157	-	+
158	-	-
159	+	+
160	+	+
161	+	+
162	-	+
163	+	+
164	-	+
165	-	+
166	-	-
167	-	+
168	+	+
169	+	+
170	-	+
171	-	-
172	+	+
173	-	+
174	-	-
175	-	+
176	-	+
177	-	+
178	+	+
179	-	+
180	+	+
181	+	+
182	-	+
183	-	+
184	-	+
185	-	+
186	+	+
187	+	+
188	+	+
189	+	+
190	+	+
191	-	+
192	-	+
193	+	-
194	-	+
195	+	+
196	+	+
197	+	-

198	-	+
199	-	+
200	+	+
201	-	+
202	+	+
203	-	-
204	+	+
205	+	+
206	+	+
207	+	+
208	+	+
209	+	+
210	+	+
211	+	+
212	+	+
213	+	-
214	-	-
215	-	+
216	-	+
217	-	+
218	-	+
219	-	+
220	-	+
221	-	+
222	-	+
223	-	+
224	-	+
225	-	+
226	-	+
227	-	+
228	-	+
229	+	+
230	+	+
231	+	+
232	-	+
233	+	+
234	+	+
235	+	+
236	+	+
237	+	+
238	+	+
239	-	+
240	+	+
241	+	-
242	+	-
243	+	+
244	+	+

245	-	+
246	+	+
247	+	+
248	+	+
249	-	+
250	-	+
251	+	+
252	+	+
253	+	+
254	-	+
255	-	+
256	-	+
257	-	-
258	+	+
259	+	+
260	-	+
261	-	+
262	-	+
263	-	+
264	-	+
265	-	+
266	-	+
267	-	+
268	-	+
269	+	+
270	+	+
271	-	+
272	-	+
273	+	+
274	-	-
275	+	-
276	+	+
277	+	+
278	+	+
279	-	+
280	-	+
281	-	+
282	-	-
283	+	-
284	-	+
285	-	+
286	-	-
287	-	+
288	+	+
289	+	-
290	-	-
291	-	+

292	+	-
293	-	-
294	+	+
295	+	-
296	-	+
297	+	+
298	+	+
299	-	-
300	-	+
301	-	+
302	-	-
303	-	-
304	-	+
305	-	-
306	-	+
307	+	-
308	-	-
309	-	-
310	-	+
311	-	-
312	-	-
313	+	+
314	+	+
315	+	+
316	+	+
317	+	-
318	-	+
319	-	+
320	-	+
321	+	-
322	+	-
323	+	-
324	-	-
325	+	-
326	+	-
327	+	-
328	+	+
329	NT	+
330	NT	+
331	NT	+
332	NT	+
333	NT	+
334	NT	-
335	NT	+
336	NT	+
337	NT	+
338	NT	+

339	NT	+
340	NT	+
341	NT	+
342	NT	+
343	NT	+
344	NT	+
345	NT	+
346	NT	+
347	NT	+
348	NT	+
349	NT	-
350	NT	+
351	NT	+
352	NT	-
353	NT	+
354	NT	+
355	NT	+
356	NT	-
357	NT	+
358	NT	+
359	NT	-
360	NT	+
361	NT	+
362	NT	+
363	NT	+
364	NT	+
365	NT	+
366	NT	+
367	NT	+
368	NT	-
369	NT	+
370	NT	-
371	NT	-
372	NT	+
373	NT	+
374	NT	+
375	NT	+
376	NT	+
377	NT	+
378	NT	+
379	NT	+
380	NT	+
381	NT	+
382	NT	+
383	NT	+
384	NT	+
385	NT	+

386	NT	+
387	NT	+
388	NT	-
389	NT	+
390	NT	+
391	NT	+
392	NT	-
393	NT	+
394	NT	-
395	NT	-
396	NT	+
397	NT	+
398	NT	-
399	NT	+
400	NT	+
401	NT	+
402	NT	+
403	NT	+
404	NT	+
405	NT	+
406	NT	+
407	NT	+
408	NT	+
409	NT	+
410	NT	+
411	NT	-
412	NT	+
413	NT	+
414	NT	+
415	NT	+
416	NT	+
417	NT	+
418	NT	-
419	NT	+
420	NT	+
421	NT	+
422	NT	+
423	NT	+
424	NT	+
425	NT	+
426	NT	+
427	NT	+
428	NT	+
429	NT	+
430	NT	+
431	NT	-
432	NT	+

433	NT	+
434	NT	+
435	NT	+
436	NT	-
437	NT	+
438	NT	+
439	NT	+
440	NT	+
441	NT	NA
442	NT	+
443	NT	+
444	NT	-
445	NT	+
446	NT	-
447	NT	-
448	NT	+
449	NT	+
450	NT	-
451	NT	+
452	NT	+
453	NT	-
454	NT	+
455	NT	+
456	NT	+
457	NT	-
458	NT	+
459	NT	+
460	NT	+
461	NT	+
462	NT	+
463	NT	+
464	NT	+
465	NT	+
466	NT	+
467	NT	+
468	NT	+
469	NT	+
470	NT	+
471	NT	+
472	NT	+
473	NT	+
474	NT	+
475	NT	+
476	NT	+
477	NT	+
478	NT	+
479	NT	+

480	NT	+
481	NT	+
482	NT	+
483	NT	-
484	NT	+
485	NT	+
486	NT	+
487	NT	-
488	NT	+
489	NT	+
490	NT	+
491	NT	+
492	NT	+
493	NT	+
494	NT	-
495	NT	-
496	NT	+
497	NT	-
498	NT	+
499	NT	+
500	NT	+
501	NT	-
502	NT	-
503	NT	+
504	NT	-
505	NT	+
506	NT	+
507	NT	+
508	NT	+
509	NT	-
510	NT	+
511	NT	-
512	NT	+
513	NT	+
514	NT	-
515	NT	-
516	NT	+
517	NT	+
518	NT	+
519	NT	-
520	NT	-
521	NT	-
522	NT	+
523	NT	+
524	NT	+
525	NT	-
526	NT	+

527	NT	-
528	NT	+
529	NT	+
530	NT	-
531	NT	+
532	NT	-
533	NT	+
534	NT	-
535	NT	-
536	NT	+
537	NT	-
538	NT	-
539	NT	-
540	NT	+
541	NT	-
542	NT	-
543	NT	-
544	NT	+
545	NT	-
546	NT	-
547	NT	+
548	NT	-
549	NT	-
550	NT	-
551	NT	+
552	NT	+
553	NT	-
554	NT	+
555	NT	-
556	NT	-
557	NT	-
558	NT	-
559	NT	-
560	NT	+
561	NT	-
562	NT	+
563	NT	+
564	NT	+
565	NT	-
566	NT	-
567	NT	-
568	NT	-
569	NT	-
570	NT	-
571	NT	-

Ensaio in vivo

Resposta de IOP aguda em olhos submetidos a laser

(hipertensivos) de macacos cynomolgus conscientes

A pressão intraocular (IOP) pode ser determinada com um pneumatonômetro Alcon após anestesia corneal leve com proparacaína a 0,1%. Os olhos são lavados com solução salina
 5 após cada medição. Após uma medição de IOP de linha de base, o composto de teste é instilado em uma alíquota de 30 pL nos olhos direitos de apenas nove macacos cynomolgus. O veículo é instilado nos olhos direitos de outros seis animais. As medições de IOP posteriores são realizadas a 1, 3 e 6 horas e
 10 a redução de pico na IOP é relatada abaixo na Tabela 2 como percentual de redução de IOP versus controle para cada uma das concentrações dadas do composto. NT indica que o composto não foi testado a uma determinada concentração.

Tabela 2.

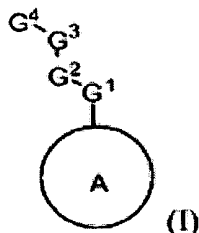
Exemplo No.	% de Pico de Baixa de IOP vs. Controle	
	a 0,3%	a 1,0%
26	9,8	NT
27	3.6	NT
51	9.5	18,6

15 Uma descrição mais detalhada do ensaio ora utilizado pode ser encontrada em May et al., "Evaluation of the Ocular Hipotensive Response of Serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ Receptor Ligands in Conscious Ocular Hipertensive Cynomolgus Monkeys", J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
 20 vol. 306(1), pp. 301-309 (2003), cuja divulgação é ora incorporada por referência, como se escrita no presente documento em sua totalidade.

A partir da descrição precedente, uma pessoa versada na técnica pode facilmente determinar as
 25 características essenciais desta invenção sem divergir do espírito e do âmbito da mesma, podendo efetuar várias alterações e modificações da invenção a fim de adaptá-la a usos e condições diversos.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE INIBIR RHO-QUINASE, caracterizado pelo fato de compreender o contato da Rho-quinase com um composto de fórmula estrutural I



5 ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, na qual:

A é opcionalmente heteroarila substituída;

G¹ é opcionalmente heteroarila bicíclica fundida substituída;

10 G² é selecionado do grupo consistindo em (CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p e nulo;

m e p são independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é selecionado do grupo consistindo em O, N(R¹), S(O)_n, N(R^e)CO, CON(R^e), N(R^e)SO₂, SO₂N(R⁶), C(O), cicloalquila opcionalmente substituída, e nulo;

15 R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída;

n é 0, 1 ou 2;

20 R^a, R^b, R^c e R^d são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, amino, amino alquila, amido alquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquilcarboxila;

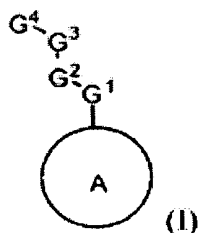
25 G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

2. MÉTODO DE INIBIR RHO-QUINASE, caracterizado por compreender o contato da Rho-quinase com um composto selecionado do grupo consistindo nos Exemplos 1 a 571.

3. MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, em paciente que necessite deste tipo de tratamento, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula estrutural I



ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, na qual:

A é opcionalmente heteroarila substituída;

G^1 é opcionalmente heteroarila bicíclica fundida substituída;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em

$(CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p$ e nulo;

m e p são independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é selecionado do grupo consistindo em O, $N(R^1)$, $S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$, $N(R^e)SO_2$, $SO_2N(R^e)$, $C(O)$, cicloalquila
5 opcionalmente substituída e nulo;

R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída;

n é 0, 1 ou 2;

R^a , R^b , R^c e R^d são selecionados independentemente
10 do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, amino, aminoalquila, amidoalquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquilcarboxila;

15 G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

20 G^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi,
25 heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

30 R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo

qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a referida doença mediada por Rho-quinase é selecionada do grupo consistindo em angina, vasoespasma arterial coronariano, enfarte do miocárdio, isquemia coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, vasculopatia cardíaca de transplante, doença vascular do enxerto e restenose vascular, lesão de reperfusão isquêmica, lesão de reperfusão em transplante, vasoespasma arterial cerebral, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertensão renal, transtorno hipertensivo secundário, aterosclerose, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva aguda ou crônica, doença pulmonar inflamatória aguda ou crônica, disfunção erétil, transtorno neurodegenerativo, Mal de Alzheimer, esclerose múltipla, lesão cerebral ou da medula espinhal, neuropatia relacionada a doença ou trauma, dor neuropática, doença autoimune, doença inflamatória músculo-esquelética crônica, artrite reumatóide, osteoartrite, doença inflamatória intestinal crônica, doença de Crohn, colite ulcerativa, dor inflamatória aguda ou crônica, osteoporose, transtorno ósseo, câncer, doença de angiogênese patológica e doença oftalmológica.

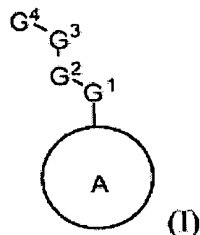
5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a referida doença mediada por Rho-quinase é uma doença oftalmológica.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a referida doença oftalmológica é selecionada do grupo consistindo em pressão intraocular elevada e glaucoma.

7. MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, em paciente que necessite deste tipo de tratamento, caracterizado por compreender a administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado do grupo consistindo nos Exemplos 1 a 571.

8. MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, caracterizado por compreender a administração de uma
5 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula estrutural I



ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, na qual:

A é opcionalmente heteroarila substituída;

10 G¹ é opcionalmente heteroarila bicíclica fundida substituída;

G² é selecionado do grupo consistindo em (CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p e nulo;

m e p são independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

15 Z é selecionado do grupo consistindo em O, N(R¹), S(O)_n, N(R^e)CO, CON(R^e), N(R^e)SO₂, SO₂N(R^e), C(O), cicloalquila opcionalmente substituída e nulo;

R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída;

n é 0, 1 ou 2;

20 R^a, R^b, R^c e R^d são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, amino, aminoalquila, amidoalquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e
25 heterocicloalquilalquilcarboxila;

G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila,

heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G^4 é selecionado do grupo consistindo em
 5 hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi,
 10 heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

b é outro agente terapêutico.

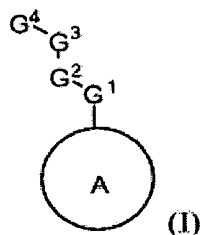
20 9. MÉTODO, caracterizado por:

a. reduzir a apoptose de células-tronco embrionárias humanas;

b. aumentar a sobrevivência de células-tronco embrionárias humanas;

25 c. aumentar a eficiência da clonagem de células-tronco embrionárias humanas após a transferência do gene; e

d. aumentar a diferenciação de células-tronco embrionárias humanas cultivadas, sendo que qualquer desses métodos compreende o contato de pelo menos uma célula-tronco
 30 embrionária humana com uma quantidade efetiva de um composto de fórmula estrutural I



ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, na qual:

A é opcionalmente heteroarila substituída;

G¹ é heteroarila bicíclica fundida opcionalmente substituída;

5 G² é selecionado do grupo consistindo em (CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p e nulo;

m e p são, independentemente, 0, 1, 2, 3 ou 4;

10 Z é selecionado do grupo consistindo em O, N(R¹), S(O)_n, N(R^e)CO, CON(R^e), N(R^e)SO₂, SO₂N(R^e), C(O), cicloalquila opcionalmente substituída e nulo;

 R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída;

n é 0, 1 ou 2;

15 R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, amino, aminoalquila, amidoalquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquilcarboxila;

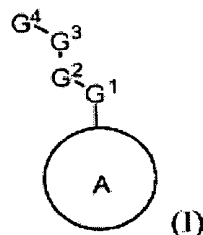
20 G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

25 G⁴ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila,

carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

10. COMPOSTO, de fórmula estrutural I:



ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

A é opcionalmente heteroarila substituída;

G^1 é heteroarila bicíclica fundida opcionalmente substituída;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em $(CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p$ e nulo;

m e p são, independentemente, 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é selecionado do grupo consistindo em O, $N(R^1)$, $S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$, $N(R^e)SO_2$, $SO_2N(R^e)$, $C(O)$, cicloalquila opcionalmente substituída e nulo;

R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída;

n é 0, 1 ou 2;

R^a , R^b , R^c e R^d são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, amino, aminoalquila, amidoalquila, aminoalquilcarboxila, carboxilalquila, halo, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, hidroxialquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquilcarboxila;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila, amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; e

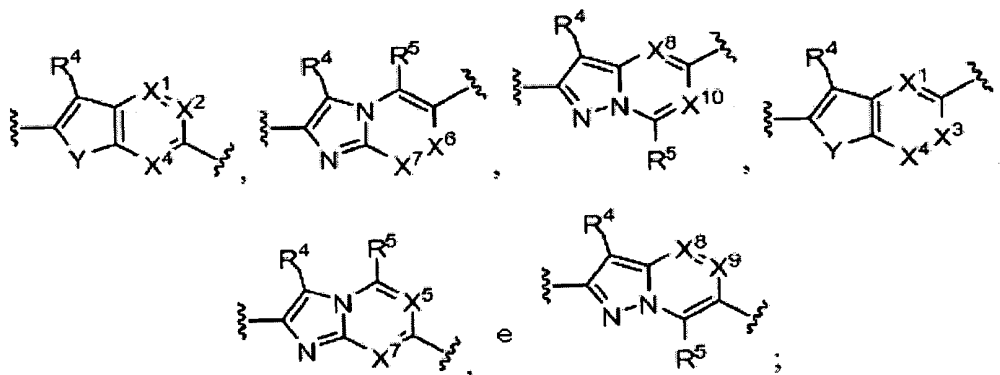
R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquilcarbonila, alquilenos, alquinila, amino, alquilamino, carbonila, cicloalquila, éster, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroalquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde:

A é selecionado do grupo consistindo em heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída contendo no mínimo um nitrogênio de anel, ou uma heteroarila bicíclica opcionalmente substituída que compreende um anel de

cinco membros fundido a um anel de seis membros e que contém pelo menos um nitrogênio de anel.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde G^1 é selecionado do grupo consistindo em:



X^1 é N ou C(R^6);

X^2 é N ou C(R^7);

X^3 é N ou C(R^8);

X^4 é N ou C(R^9);

10 X^5 é N ou C(R^{10});

X^6 é N ou C(R^{11});

X^7 é N ou C(R^{12});

X^8 é N ou C(R^{13});

X^9 é N ou C(R^{14});

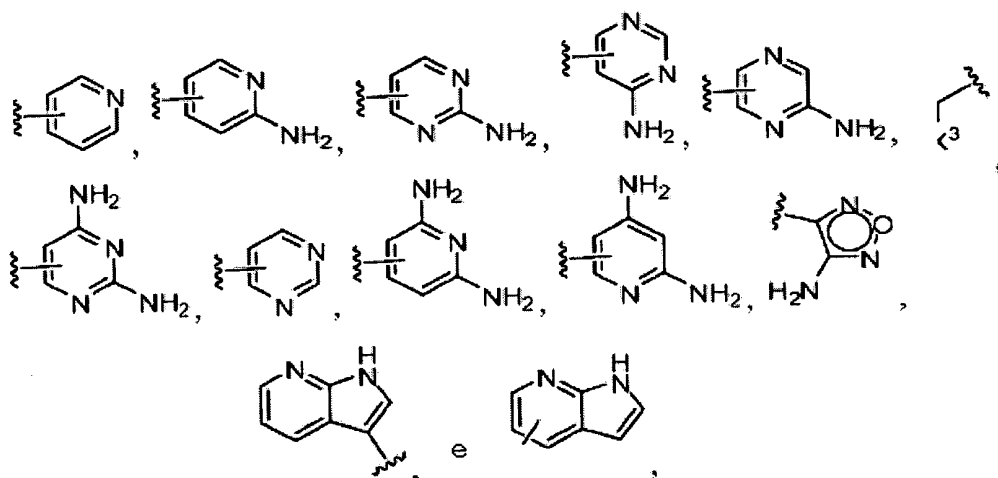
15 X^{10} é N ou C(R^{15});

Y é O ou S; e

R^4 - R^{15} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, haloalquila inferior, acila, amino, carboxila, ciano e nitro, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde A é selecionado do grupo consistindo em:

25



podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde

5 G^2 é $(CR^aR^b)_mZ(CR^cR^d)_p$;

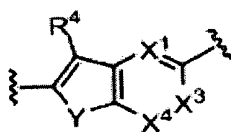
m e p são independentemente 0, 1, ou 2;

Z é selecionado do grupo consistindo em O, $N(R^1)$, $S(O)_n$, $N(R^e)CO$, $CON(R^e)$, $C(O)$ e nulo;

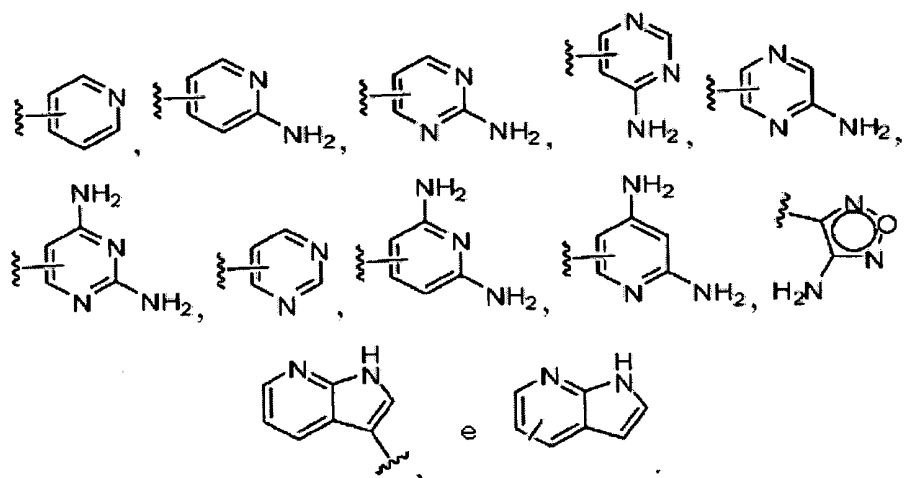
10 R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída; e

n é 0 ou 2.

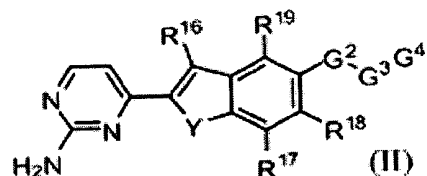
15 15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde G^1 é:



16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde A é selecionado do grupo consistindo em



17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, com fórmula estrutural II.



ou sal, éster ou pró-droga do mesmo, na qual:

Y é O ou S;

G^2 é $(\text{CR}^a\text{R}^b)_m\text{Z}(\text{CR}^c\text{R}^d)_p$;

m e p são independentemente 0, 1, ou 2;

Z é selecionado do grupo consistindo em O, $\text{N}(\text{R}^1)$, $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}$, $\text{CON}(\text{R}^e)$, $\text{C}(\text{O})$ e nulo;

R^e é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente substituída; e

n é 0 ou 2;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, arila, arilalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi inferior, alquiltio inferior, acila, carboxila, sulfonamida, hidróxi e nulo, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído;

G^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila, alcóxi, amino, aminoalquila,

amido, amidoalquila, alquilamido, aminoalquilcarboxila, carboxila, alquilcarboxila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilcarbonila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi, heterocicloalquilalquilamido, arila, arilalcóxi, arilamido, arilalquila, arilacila, arilcarbóxi, heteroarilalquila e uréia, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído; R^{16} é selecionado do grupo consistindo em alquenila inferior, alquinila, alquila inferior, alquiltio, haloalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halogênio e hidrogênio; e

R^{17} - R^{19} são independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alquenila inferior, alquinila, alcóxi inferior, alcoxialquila inferior, alquila inferior, alquiltio inferior, amido, amino, aminoalquila, aminocarbonila, carboxila, haloalquila, hidroxialquila e hidrogênio, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

18. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde:

Y é S;

R^{16} é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior e hidrogênio; e

R^{17} - R^{19} são todos hidrogênio.

19. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde G é selecionado do grupo consistindo em arila, heterocicloalquila, heteroarila, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde m e p são 0; e

Z é selecionado do grupo consistindo em O, NH, S e

C(O); ou

m é 1;

z é nulo; e

p é 0.

5 21. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde R¹⁶ é selecionado do grupo consistindo em metila, etila, heteroalquila e halogênio.

10 22. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga do mesmo, onde G⁴ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi, amino, alquilamido, carboxila, alquilcarboxila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquilalcóxi, heterocicloalquilalquilcarbóxi e
15 heterocicloalquilalquilamido, podendo qualquer dos mesmos ser opcionalmente substituído.

23. COMPOSTO, caracterizado por ser selecionado do grupo consistindo nos exemplos 3 a 93 e 95 a 571.

20 24. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por ser para uso como medicamento.

25. COMPOSTO, como definido na reivindicação 10, caracterizado por ser para uso na produção de medicamento para a prevenção ou o tratamento de doença ou condição melhorada pela inibição da Rho-quinase.

25 26. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto como definido na reivindicação 10, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

RESUMO

MÉTODO DE INIBIR RHO-QUINASE, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DOENÇA MEDIADA POR RHO-QUINASE, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

5 A presente invenção refere-se a compostos e métodos que podem ser utilizados como inibidores da Rho-quinase para o tratamento ou a prevenção de doenças.