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

(21) **PI0615524-3 A2**

* B R P I 0 6 1 5 5 2 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 11/07/2006
(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)

(51) Int.Cl.:
C07D 213/75 (2010.01)
C07D 407/12 (2010.01)
A61K 31/506 (2010.01)
A61K 31/501 (2010.01)
A61K 31/502 (2010.01)
A61P 3/00 (2010.01)
A61P 11/00 (2010.01)
C07D 409/12 (2010.01)
C07D 401/12 (2010.01)
C07D 417/12 (2010.01)
C07D 409/14 (2010.01)
C07D 471/04 (2010.01)
C07D 407/14 (2010.01)
C07D 417/14 (2010.01)
C07D 401/14 (2010.01)

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

(30) Prioridade Unionista: 11/07/2005 US 60/698,195, 21/12/2005 EP PCT/EP2005/013771, 02/06/2006 EP PCT/EP2006/005305, 02/06/2006 EP PCT/EP2006/005305, 02/06/2006 EP PCT/EP2006/005305, 11/07/2005 US 60/698,195, 21/12/2005 EP PCT/EP2005/013771

(73) Titular(es): Devgen Nv

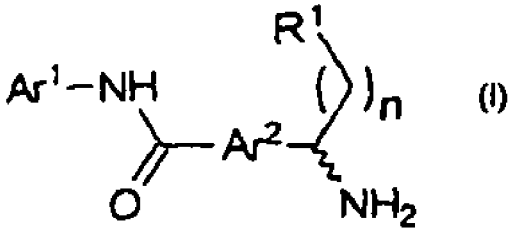
(72) Inventor(es): Dirk Leysen, Gert de Wilde, Nadzeya Kaval, Oliver Defert, Petra Blom, Thomas Brown

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

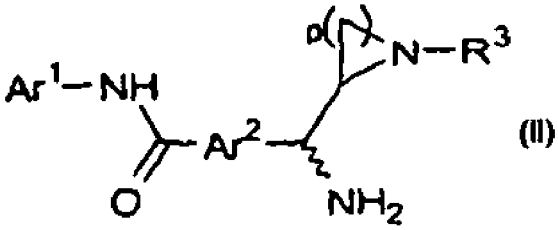
(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006763 de 11/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/006546de 18/01/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE. Em particular a compostos da Fórmula (I) ou (II) ou seus estereoisômeros, tautômeros, racômicos, metabólitos, pro ou predrogas, sais, hidratos ou solvatos, onde os significados de Ar^1, Ar^2, R^1, R^3 p e n são definidos nas reivindicações. Em particular, a presente invenção se refere mais especificamente a inibidores da quinase AGC, composições, em particular, farmacêuticas, compreendendo os referidos inibidores, e os usos dos referidos inibidores no tratamento e profilaxia de doenças.



(I)



(II)

DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a novos inibidores da quinase, em particular, a composições farmacêuticas que compreendem os referidos inibidores e seus usos no tratamento e profilaxia de doenças.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

Sabe-se pelas técnicas anteriores que os inibidores de determinadas quinases podem ser usados no tratamento de diabetes, obesidade e outras doenças metabólicas. Alguns exemplos das referidas quinases incluem JNK1, p38 quinase, GSK-3, IKKbeta (IKappaB quinase beta) e p70S6K.

A técnica também descreve que diversos isóformos da proteína quinase C ("PKC") estão associadas a doenças metabólicas como a diabetes e obesidade. Referências, entre outras, são feitas às patentes US-A-6.376.467, US-A-6.284.784, US-A-6. 080.784, US-A- 6.057.440, US-A-5.962.504, WO 02/22709, WO 01/30331 , WO 96/40894 e referências adicionais nelas citadas.

Conforme descrito nessas referências, há atualmente 10 isóformos conhecidas da PKC, como a alfa, beta-I, beta-II, gama, delta, epsilon, zeta, eta, iota/lambda e teta, respectivamente (Nishizuka, Science 258, 607-614 (1992), Selbie *et al* , J. Biol. Chem. 268, 24296-24302 (1993)). Baseadas nas propriedades da seqüência homológica e bioquímica, essas isozimas da PKC são geralmente subdivididas em três grupos:

(a) o grupo das PKCs "convencionais" que compreende as isozimas alfa, beta-I, beta-II e gama, que são todas reguladas pelo cálcio, diacilglicerol e/ou ésteres de forbol;

(b) o grupo de "novos" PKCs que compreende as isozimas delta, epsilon, teta e eta, que são todas independentes de cálcio, porém sensíveis a ésteres de diacilglicerol e/ou de forbol; e

(c) o grupo de PKCs “atípicos”, as isozimas zeta e iota/lambda, que são insensíveis ao cálcio, diacilglicerol e/ou 13-acetato 12-

miristato de forbol.

Um subgrupo adicional pode ser compreendido por PKC mu e proteína quinase D (veja, por exemplo, a patente US-A- 6.376.467, Johannes *et al* Biol Chem 269. 6140-6148 (1994), e Valverde *et al* Proc Natl Acad Sci USA 91 , 8572-8576 (1994)).

As patentes US-A-6.057.440, US-A-5.698.578 e US-A-5.739.322 descrevem o uso de compostos da bisindolilmaleimida como inibidores específicos de PKC beta na prevenção e tratamento da diabetes e complicações a ela relacionada. Os pedidos de patente e as patentes acima mencionadas também descrevem um ensaio que pode ser usado para determinar a especificidade de um determinado inibidor de um isóformo de PKC, quando comparado a outro (referido nessas patentes como "Ensaio da Enzima PKC").

O pedido de patente alemã DE 197 40 384 A1 descreve que as seqüências de oligonucleotídeos anti-sentidos para determinados isóformos de PKC e, em particular contra os isóformos alfa, delta, epsilon e zeta, podem ser usadas na prevenção ou tratamento de complicações associadas à diabetes.

A patente WO 01/81633 descreve a associação de PKC zeta com a diabetes. Similarmente, a WO 94/18328 descreve que a isozima da PKC "atípica" iota está envolvida na diabetes.

A ligação entre a PKC epsilon e a diabetes/obesidade foi estabelecida nos dois sistemas modelos para a diabetes e obesidade, a saber, rato de areia Psammomys e rato de alimento altamente gordurosa. Referência é, *inter alia*, feita a Shafrir *et al*, Annals New York Academy of Sciences 892 223-241 (1999), Donelly e Qu, Clin. Exper. Pharmacol. and Phsyiol. 25 79-87 (1998) e Qu *et al*, Journal of Endocrinology 162 207-214 (1999). As últimas duas referências também sugerem que a PKC teta pode estar envolvida com a diabetes e obesidade.

A patente WO 00/01805 descreve que PKC-epsilon nocauteou o camundongo. Este modelo animal é usado para demonstrar que a PKC epsilon

pode ser empregado como alvo em medicamentos para redução da ansiedade, modulação do consumo de álcool e abuso de drogas, dependência (química), síndrome de abstinência, espasmos musculares, crises convulsivas, epilepsia e para modular a ação de medicamentos que atingem o receptor de GABA-A.

As patentes WO 00/01415 e US-A-6.376.467 descrevem o uso de inibidores de PKC epsilon no tratamento da dor, em particular hiperalgesia crônica e/ou dor inflamatória (referência é feita também a WO 02/102232 e WO 03/089457). Os peptídeos, bem como as pequenas moléculas, são mencionados como exemplos de inibidores apropriados. As patentes WO 97/15575 e WO 01/83449 descrevem os moduladores de PKC, com atividade de ligação específica a PKC epsilon. Os inibidores de peptídeos que fornecem uma modulação específica da isozima de PKC (em particular de PKC gama e PKC epsilon) são descritos nas patentes WO 03/089456 e WO 03/089457.

Para a seqüência de PKC epsilon humana, é feita referência, entre outras, a Basta *et al* , Biochim. Biophys. Acta, 1132 (1992), 154-160, bem como a SWISS-PROT registro Q02156 e EMBL registro X65293.

A patente WO 03/04612 descreve o uso de inibidores de PKC teta como agente imunosupressivo (por exemplo, durante o transplante de órgão) e para tratamento de lupus eritematoso sistêmico. Referência é também feita a Castrillo *et al*, J. Exp. Med., 194, 9 (2001), p. 1231-1242, que descreve que PKC epsilon desempenha um papel fundamental como mediador nas cascatas de sinalização de macrófagos ativados e que a ausência de PKC epsilon pode comprometer a iniciação bem sucedida de uma resposta imune eficaz contra diversos patógenos bacterianos.

A patente norte-americana 2003/0134774 descreve o uso de inibidores de PKC epsilon e PKC teta na inibição do início do distúrbio cardíaco e a progressão da insuficiência cardíaca.

Para outros usos potenciais de inibidores de PKC e/ou de isóformos específicos de PKC, referências são feitas, por exemplo, às patentes US

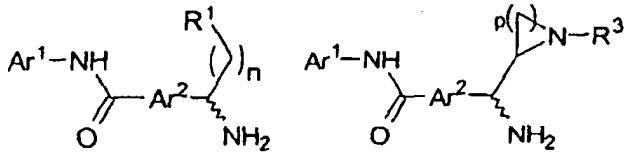
2002/0164389, US 2003/0118529, US 2003/0176424, US 2003/0176423, US 2003/0166678, US 2003/0134774, US 2003/0166678, US 2003/0176424, US 2003/0199423, WO 03/82859, WO 02/103000 e WO 02/87417.

A patente WO2004/056982 descreve quatro quinases – referidas como "JIK", "PSK", "TAO1" e "Q9P2I6", respectivamente) – que são potenciais alvos nas doenças metabólicas.

RESUMO DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, descobrimos que os compostos aqui descritos atuam como inibidores de quinases AGC e, em particular, como inibidores dos novos PKCs, tais como diacilglicerol e/ou isóformo PKC epsilon sensível a forbol éster, mas independente de cálcio. Surpreendentemente, descobrimos ainda que os compostos aqui descritos atuam como inibidores de PKC epsilon e PKC teta. Surpreendentemente, também descobrimos que os compostos aqui descritos atuam como inibidores de quinases AGC e, em particular, da ROCK.

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



I

II

em que:

Ar^1 é um primeiro anel aromático de 6 membros, contendo átomos de carbono e, no mínimo, um átomo de nitrogênio, sendo que tal primeiro anel está opcionalmente fundido a um segundo anel aromático, ou saturado, ou insaturado, com 4, 5, 6, ou 7 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, no mínimo um átomo de nitrogênio, sendo que tais primeiro ou segundo anéis são independentemente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de forma independente a partir do grupo que inclui

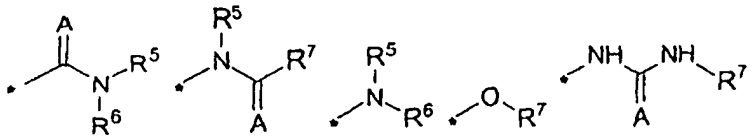
hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, acil, aril ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que inclui halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalquil;

Ar^2 é um terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos, sendo que tal terceiro anel é fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo átomos de carbono e, opcionalmente, pelo menos um átomo heteroátomo, sendo que tal terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que inclui halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre o grupo que inclui halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

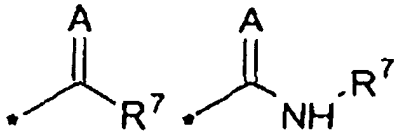
n é um número inteiro selecionado dentre 1, 2 ou 3; e

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

R^1 é selecionado a partir da Fórmula:



R^3 é selecionado da Fórmula:



A é um átomo de oxigênio ou enxofre;

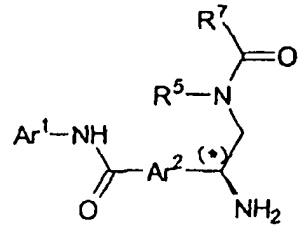
R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, ou um grupo selecionado dentre alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminoalquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, amino, aralquil, aril,

carbonilamino, cicloalquil, formilamino, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, ou fundido ao grupo cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril pode haver um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril, preferivelmente R^5 é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril ou aralquil,

cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminosulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilsulfonil, alquilsulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminosulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao substituinte cicloalquil, aril, heterociclil, ou heteroaril pode haver um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

cada um desses substituintes sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilsulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo, ou sulfonil,

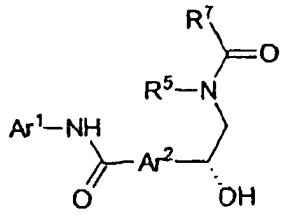
Vista por um outro aspecto, a invenção fornece um método para sintetizar um composto tendo a Fórmula XXIII que compreende os passos de reagir um composto da Fórmula XX:



XX

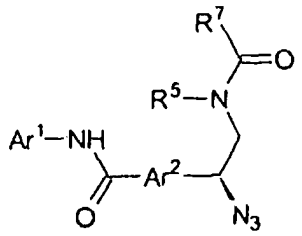
com o catalisador de Noyori, pelo qual obtém um composto da

Fórmula XXI:



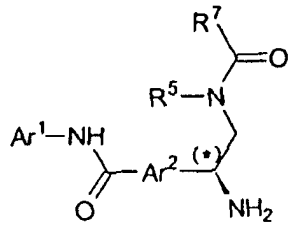
XXI

reagindo o composto da Fórmula XXI com azida de difenilfosforil (DPPA) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), pelo qual obtém a azida da Fórmula XXII, e



XXII

reagindo o composto da Fórmula XXII com Pd/C, pelo qual obtém um composto da Fórmula XXIII:



XXIII

em que Ar^2 é fenileno e Ar^1, R^5 e R^7 possuem o mesmo significado que o definido acima.

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

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

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, ou uma composição que compreende tal composto, para inibir a atividade de epsilon PKC, *in vitro* ou *in vivo*.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de, pelo menos, uma doença e/ou desordem selecionada dentre o grupo que abrange doenças metabólicas, tais como diabetes Tipo I e Tipo II; ansiedade, compulsão, sintomas de retirada, contração muscular, convulsões, epilepsia, dores, doenças cardiovasculares, incluindo doenças cardíacas e inflamatórias e/ou para regular o sistema imunológico e/ou resposta imunológica e/ou inflamatória em mamíferos.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de diabetes tipo II, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de obesidade, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a ela associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção, tratamento e/ou alívio de dor; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a ela associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças vasculares e cardiovasculares, incluindo, dentre outras, derrame agudo, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelagem cardíaca, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, ou uma composição que compreende tal composto, para inibir a atividade de epsilon e teta PKC, *in vitro* ou *in vivo*.

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias, tais como dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doenças intestinais inflamatórias, doença de Crohn, colite ulcerativa); doença do rim (como disfunção renal); câncer (como câncer do pulmão, intestino, nervo, pele, pâncreas, fígado, útero, ovário, cérebro, glândula tireóide ou leucemia, ou linfoma melanoma); doença do sangue (como sepsia, eosinofilia ou endotoxemia); aterosclerose, alergia e doenças ou distúrbios autoimunológicos; AIDS; diabetes (hiperglicemia); obesidade e doença do pâncreas; esclerose múltipla; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

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

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de sepsia, como choque séptico; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a ela associados.

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

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende os distúrbios dos olhos, disfunção erétil, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias, proliferativas, neurológicas e

doenças do sistema nervoso central (SNC), asma brônquica, osteoporose, doenças renais e AIDS.

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

Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares e vasculares, inclusive, entre outras, angina, vasoespasmo coronário, vasoespasmo cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão, hipertensão pulmonar, aterosclerose, trombose, incluindo trombose profunda e doenças relacionadas a plaquetas, derrame agudo, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelagem cardíaca, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas a elas associados.

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

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

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

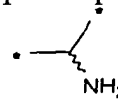
Vista ainda por um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, ou de uma composição que contenha tal composto, para a inibição da atividade de, pelo menos, uma quinase, *in vitro* ou *in vivo*.

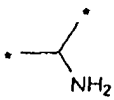
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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

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

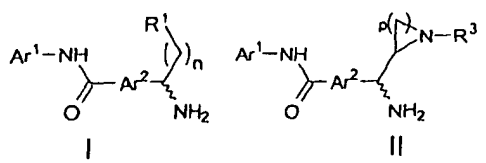
Centros assimétricos (racêmicos) indefinidos que possam estar presentes nos compostos da Fórmula I ou II são indicados de forma intercambiável pelo desenho de ligações onduladas ou ligações em linha reta para que se visualize o caráter estérico indefinido da ligação, por exemplo:



ou


são utilizados para o carbono que contém o amino dos compostos da Fórmula I ou II.

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



em que:

Ar^1 é um primeiro anel aromático de 6 membros, contendo átomos de

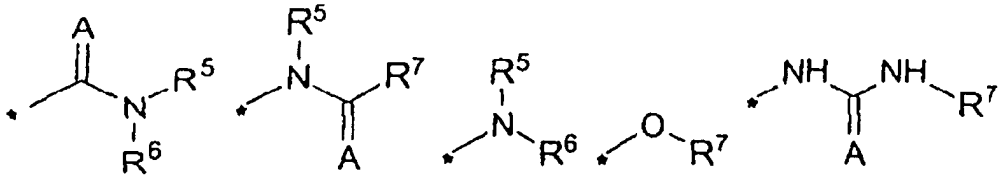
carbono e, pelo menos, um átomo de nitrogênio, sendo que tal primeiro anel pode, opcionalmente, estar fundido a um segundo anel saturado, insaturado ou aromático de 4, 5, 6 ou 7 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, pelo menos, um átomo de nitrogênio, sendo tais primeiro ou segundo anéis independentemente substituídos por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) independentemente selecionados dentre o grupo que inclui hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, acil, aril, ou heteroaril, sendo que tais substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes adicionais selecionados dentre o grupo que abrange halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, e haloalquil;

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

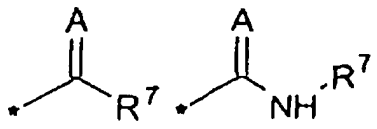
n é um número inteiro selecionado entre 0 ou 1; e

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

$-R^1$ é selecionado da Fórmula:



-R^3 é selecionado da Fórmula:



em que

A é um átomo de oxigênio ou enxofre,

R^5, R^6 e R^7 são, cada um, selecionados de forma independente dentre o grupo que abrange:

(A) hidrogênio;

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

(i) um anel homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, ao qual pode estar fundido um ou mais anel homo ou heterocíclico, aril ou heteroaril, e que tal anel ou tais um ou mais anéis opcionais podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de forma independente dentre um primeiro grupo contendo alquil, hidroxialquil, haloalquil, alquenil, alquinil, e anéis homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril, sendo que qualquer substituinte deste primeiro grupo pode estar ligado por meio de um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou através de um átomo de carbono; ou selecionados de forma independente dentre um segundo grupo contendo halo, oxo, nitro, amido, carboxi, hidroxil, amino, ciano e haloalcoxi; ou

(ii) um substituinte selecionado dentre o segundo grupo definido na parte (i); ou

(iii) um substituinte selecionado dentre o primeiro grupo, conforme definido na parte (i), sendo que tal substituinte é ligado a um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou a um átomo de carbono, e sendo que tais anéis homocíclico, heterocíclico, aril ou heteroaril são definidos na parte (i);

(C) anéis homocíclicos ou heterocíclicos opcionalmente substituídos por:

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

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

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

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

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

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

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

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

(xi) fundido ao anel aril ou heteroaril pode haver um ou mais anéis homo ou heterocíclicos, aril ou heteroaril, e que tais anéis, se presentes, podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

independentemente selecionados dentre o primeiro ou segundo grupo, conforme definidos na parte (i), sendo que tais substituintes do segundo grupo podem, se presentes, estar ligados por um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou por um átomo de carbono;

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

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

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

O termo "alquil opcionalmente substituído" refere-se a um grupo de alquil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo,

1 a 4 substituintes, ou 1, 2, 3 ou 4 substituintes) em qualquer ponto disponível de ligação. Exemplos não exaustivos desses substituintes incluem o halogênio, hidroxil, carbonil, nitro, amino, oximas, iminas, azido, hidrazino, ciano, alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, acil, alquilamino, alcoxi, tio, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, alquil ésteres, carbamatos, tioamidos, uréia, sulfonamidas e similares.

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

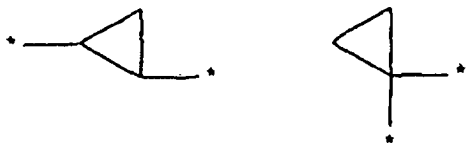
O termo "grupo cicloalquil", conforme aqui utilizado, é um grupo alquil cíclico. Isto é, um grupo hidrocarbil monovalente, tendo estrutura cíclica 1, 2 ou 3. O cicloalquil inclui todos os grupos de hidrocarbono saturados ou parcialmente saturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) que possuem de 1 a 3 anéis, incluindo grupos alquil monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos. Grupos cicloalquil podem conter 3 ou mais átomos de carbono no anel e, geralmente, de acordo com esta invenção, possuem de 3 a 10, preferivelmente de 3 a 8 átomos de carbono, ou ainda mais preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono. Os demais anéis de cicloalquil multi-anéis podem

ser fundidos, ligados e/ou unidos por um ou mais átomos espirais. Grupos cicloalquil podem também ser considerados como sendo um subgrupo de anéis homocíclicos discutidos adiante. Exemplos de grupos cicloalquil são o ciclopropril, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloeptil, ciclooctil, ciclononil e ciclodecil, com o ciclopropil sendo particularmente preferido. Um "cicloalquil opcionalmente substituído" refere-se a um cicloalquil tendo, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 3 substituintes, ou 1 a 2 substituintes), selecionados dentre aqueles definidos acima para o alquil substituído. Quando o sufixo "eno" é utilizado em conjunto com um grupo cíclico, deve-se entender o grupo cíclico conforme aqui definido, tendo duas ligações simples como pontos de ligação a outros grupos.

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

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

Para ilustrar isto com a aplicação da nomenclatura de asteriscos desta invenção, um grupo alquileno C_3 pode ser, por exemplo, *-$CH_2CH_2CH_2$-*, *-CH(-CH_2CH_3)-* ou *-CH_2CH(-CH_3)-*. Da mesma forma, um grupo cicloalquileno C_3 pode ser



Quando um grupo cicloalquileno estiver presente, será preferivelmente um grupo cicloalquileno C_3-C_6 (por exemplo, grupo ciclopropileno), sendo que sua conectividade à estrutura da qual é parte se dá através de um átomo de carbono comum. Birradicais cicloalquileno e alquileno em compostos da invenção podem ser substituídos, mas preferivelmente não o são.

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

O termo "alquinil", conforme aqui utilizado, de forma semelhante ao alquenil, refere-se à classe de grupos hidrocarbil insaturados monovalentes, sendo que a insaturação surge da presença de uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Normalmente e preferivelmente, os grupos alquinil possuem o mesmo número de átomos de carbono descritos acima em relação aos grupos alquenil. Exemplos de grupos alquinil são o etinil, 2-propinil, 2-butinil, 2-butinil, 2-pentinil e seus isômeros, 2-hexinil e seus isômeros, 2-heptinil e seus isômeros, 2-octinil e seus isômeros e similares. Um alquinil substituído opcionalmente refere-se a um alquinil com, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, ou 1 a 2 substituintes) selecionados dentre os definidos acima para o alquil substituído. De forma semelhante aos grupos cicloalquil, os grupos cicloalquinil podem ser considerados um subgrupo de anéis homocíclicos discutidos adiante.

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

Os termos "heterociclil" ou "heterociclo", conforme aqui utilizados, em si ou como parte de outro grupo, referem-se a grupos cíclicos não aromáticos, plenamente saturados ou parcialmente saturados (por exemplo, sistemas de anéis monocíclicos de 3 a 13 membros, bicíclicos de 7 a 17 membros, ou tricíclicos de 10 a 20 membros, ou contendo um total de 3 a 10 átomos no anel) que possuem pelo menos um heteroátomo em, pelo menos, um anel contendo átomos de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode possuir 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos

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

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

O termo "aril", conforme aqui utilizado, refere-se a um grupo hidrocarbil aromático poliinsaturado, contendo um anel simples (por exemplo, fenil) ou anéis aromáticos múltiplos fundidos um ao outro (por exemplo, naftaleno ou antraceno), ou ligados de forma covalente, tipicamente contendo de 5 a 8 átomos; sendo que, no mínimo, um anel é aromático. O anel aromático pode opcionalmente incluir de um a três anéis adicionais (tanto

cicloalquil, heterociclil ou heteroaril) a ele fundidos. O aril deve também incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos aqui enumerados. Exemplos não exaustivos de aril incluem o fenil, bifenilil, bifenilenil, 5- ou 6-tetralinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-azulenil, 1- ou 2-naftil, 1-, 2- ou 3- indenil, 1-, 2- ou 9-antril, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-acenaftilenil, 3-, 4- ou 5-acenaftenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenantril, 1- ou 2-pentalenil, 1-, 2-, 3- ou 4- fluorenil, 4- ou 5- indanil, 5-, 6-, 7- ou 8-tetraidronaftil, 1,2,3,4-tetraidronaftil, 1,4-diidronaftil, dibenzo[a,d]cilcoeptenil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-pirenil.

O anel aril pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes aromáticos. Um "aril substituído opcionalmente" refere-se a um aril que possui opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 5 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 substituintes) em qualquer ponto disponível de ligação. Exemplos não exaustivos de tais substituintes são selecionados dentre o halogênio, hidroxil, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonil, azido, ciano, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, cicloalquilalquil, alquilamino, alcoxi, $-SO_2-NH_2$, aril, heteroaril, aralquil, haloalquil, haloalcoxi, alquiloxicarbonil, alquilaminocarbonil, heteroarilalquil, alquilsulfonamida, heterociclil, alquilcarbonilaminoalquil, ariloxi, alquilcarbonil, acil, arilcarbonil, aminocarbonil, alquisulfoxida, $-SO_2R^{115}$, alquitio, carboxi, e similares, sendo que R^{115} é alquil ou cicloalquil.

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

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

O termo "heteroaril", conforme aqui utilizado, em si ou como parte de outro grupo, refere-se, sem limitação, a anéis aromáticos com 5 a 12 átomos de carbono, ou sistemas de anéis contendo de 1 a 3 anéis, os quais são fundidos um ao outro ou ligados de forma covalente, geralmente contendo de 5 a 8 átomos; ao menos um dos quais é aromático, no qual um ou mais átomos de carbono em um ou mais desses anéis pode ser substituído por átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, sendo que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. Tais anéis podem ser fundidos a um aril, cicloalquil, a um anel heteroaril ou heterociclil. Exemplos não exaustivos de heteroaril podem ser 2- ou 3-furil, 2- ou 3- tienil, 1-, 2- ou 3-pirrolil, 1-, 2-, 4- ou 5- imidazolil, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolil, 3-, 4- ou 5-isoxazolil, 2-, 4- ou 5-oxazolil, 3-, 4- ou 5-isotiazolil, 2-, 4- ou 5-tiazolil, 1,2,3-triazol-1, -2-, -4- ou -5-il, 1,2,4-triazol-1, -3-, -4- ou -5-il, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-il, 1,2,5-tiadiazol-3- ou -4-il, 1,3,4-tiadiazolil, 1- ou 5-tetrazolil, 2-, 3- ou 4-piridil, 3- ou 4-piridazinil, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2H-tiopiranil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotienil, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzotienil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolil, 2- ou 3-pirazinil, 1,4-oxazin-2 ou -3-il, 1,4-dioxin-2- ou -3-il, 1,4-tiazin-2- ou -3-il, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazin-2-, -4- ou -6-il, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-, -4-, ou -5-il, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7- benzopirazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolil, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolil, 1-, 2-tiantrenil, 3-, 4- ou 5-isobenzofuranil, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-xantenil, 1-, 2-, 3- ou 4- fenoxatiinil, 2-, 3-pirazinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-indolizinil, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolil, 2-, 6-, 7- ou 8- purinil, 4-, 5- ou 6-ftalazinil, 2-, 3- ou 4-naftiridinil, 2-, 5- ou 6-quinoxalinil, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinil, 1-, 2-, 3- ou 4-quinolizinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinil(quinolil), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8- quinazolil, 1-,

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

Um "heteroaril substituído opcionalmente" refere-se a um heteroaril que possui, opcionalmente, um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, por exemplo 1, 2, 3 ou 4 substituintes) selecionados dentre aqueles definidos acima para o aril substituído.

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

O termo "alcoxi", conforme aqui utilizado, refere-se a um radical que possui a Fórmula -OR, sendo que R é um alquil. Preferivelmente, é um alcoxi C_1-C_{10} ou um alcoxi C_1-C_6. Quando o átomo de oxigênio em um grupo alcoxi é substituído por enxofre, o radical resultante é denominado tioalcoxi. Haloalcoxi é um grupo alcoxi em que um ou mais átomos de hidrogênio no grupo alquil é substituído por halo.

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

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

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

O termo "heterociclil-alquil", em si ou como parte de outros

substituintes, refere-se a um grupo que contém o grupo heterociclil acima mencionado fixado a um dos grupos alquil acima mencionados, por exemplo, um grupo $-R^b-R^c$, em que R^b é um alquileno ou um alquileno substituído por um grupo alquil, e R^c é um grupo heterociclil.

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

O termo "amino" refere-se ao grupo $-NH_2$.

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

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

aqui definido.

O termo "aminocarbonil" refere-se ao grupo -(C=O)-NH_2.

O termo "alquilaminocarbonil" refere-se a um grupo -(C=O)-NR^dR^e, em que R^d é hidrogênio ou alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido, e R^e é alquil ou alquil substituído, conforme aqui definido.

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

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

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

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

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

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

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

O termo "alquitio", em si ou como parte de outro substituinte, refere-

se a um grupo que consiste de um átomo de enxofre fixado a um grupo alquil, cicloalquil, aralquil ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído. Exemplos não exaustivos de grupos alquiltio incluem metiltio (SCH_3), etiltio (SCH_2CH_3), n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, n-hexiltio e similares.

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

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

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

O termo "haloalcoxi", isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula -O-alquil, em que o grupo alquil é substituído por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio. Por exemplo, "haloalcoxi" inclui $-OCF_3$ e $-OCHF_2$.

O termo "sulfonamida", isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula $-SO_2-NRR$, em que cada R é independentemente um hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido.

O termo "alquilsulfonilamino", isolado ou em combinação, refere-se a um grupo da Fórmula $-NR^d-SO_2-R$, em que R^d é hidrogênio ou alquil, conforme aqui definido, e R é independentemente alquil, conforme aqui definido.

Sempre que o termo "substituído" for utilizado na presente invenção,

ele indicará que um ou mais átomos de hidrogênio no átomo indicado na expressão que utiliza "substituído" foi trocado por uma seleção dentre o grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo indicado não seja excedida e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável. Por exemplo, um composto que é robusto o suficiente para sobreviver isoladamente em um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação e na formulação a um agente terapêutico.

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

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

Sempre que utilizada na presente invenção, a expressão "compostos da invenção", ou uma expressão semelhante, inclui os compostos da Fórmula geral I ou II e qualquer de seus subgrupos. Esta expressão refere-se também aos compostos descritos nas Tabelas 1 a 8 e a seus derivados, N-óxidos, sais, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, formas tautoméricas, isômeros ópticos, análogos, pró-drogas, ésteres e metabólitos, bem como seus análogos de nitrogênio quaternizados. As formas N-óxido de tais compostos deve abranger os compostos em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao chamado N-óxido.

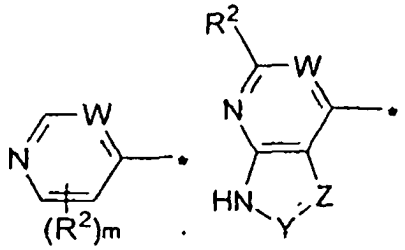
Conforme utilizadas na especificação e nas reivindicações anexas, os artigos "um(a)", "o" e "a" incluem suas formas plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Por exemplo, "um composto" significa um composto ou mais de um composto.

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

Características preferidas dos compostos desta invenção são agora descritas.

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

Estruturas preferíveis de Ar^1 são da Fórmula:



em que

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

W é $C(R^2)$ ou N; preferivelmente $C(R^2)$, mais preferivelmente CH,

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

R^2 é selecionado dentre hidrogênio, halogênio, ou um grupo selecionado dentre alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril ou heteroaril, sendo que cada um desses grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo 1, 2 ou 3 substituintes) selecionados dentre o grupo que contém halo, hidroxil, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalquil.

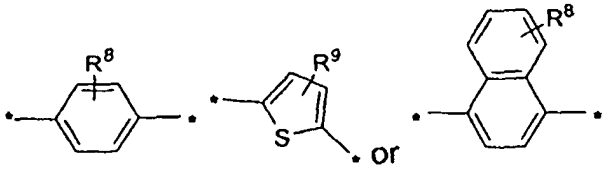
Nessas estruturas preferíveis para Ar^1, as seguintes características são preferidas:

m é 0 ou 1, preferivelmente 0; e

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

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

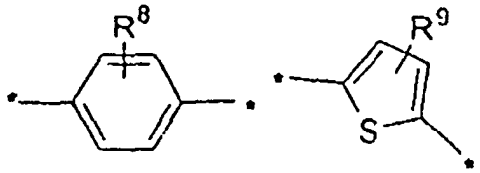
Ar^2 é preferivelmente da Fórmula:



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

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

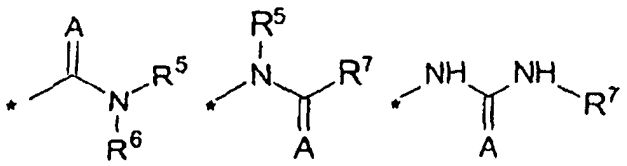
Mais preferivelmente ainda, -Ar^2- é



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

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

De modo geral, nos compostos da Fórmula I ou II, em particular aqueles em que n é 1, R^1 é preferivelmente selecionado da Fórmula:



De maneira particularmente preferível, quando R^1 é ligado por meio de um átomo de carbono, o referido átomo de carbono é um birradical

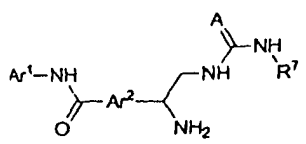
metileno ou cicloalquileno, que é preferivelmente não substituído. Quando R^1 é ligado por meio de um átomo de carbono, o referido átomo de carbono é um radical cicloalquileno, que é preferivelmente ciclopropileno.

Em uma configuração da invenção, R^1 é da Fórmula *-N(H)-C(=O)-C^1-Ar^3

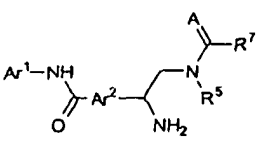
em que C^1 é um birradical metileno ou cicloalquileno; e Ar3 é um anel aromático de 5 ou 6 membros, contendo átomos de carbono e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes (1, 2, 3 ou 4) selecionados a partir do grupo que inclui halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro e haloalcoxi.

Exemplos dessas configurações da invenção são os compostos di-cloridrato de 4-{1-amino-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il benzamida e di-cloridrato de 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.

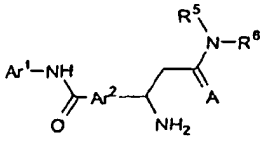
Em uma configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:



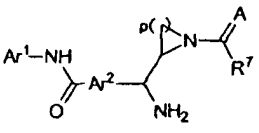
III



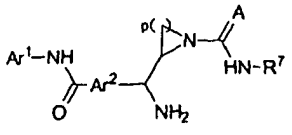
IV



V



VI

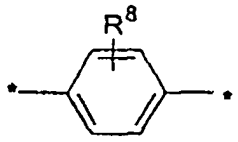


VII

em que Ar^1, Ar^2, A, R^5, R^6, p e R^7 possuem o mesmo significado definido acima. Preferivelmente, em que Ar^1, Ar^2, A, R^5, R^6, p e R^7 possuem o mesmo significado definido acima e p é 2, 3 ou 4, preferivelmente p é 3 ou 4, mais preferivelmente p é 3.

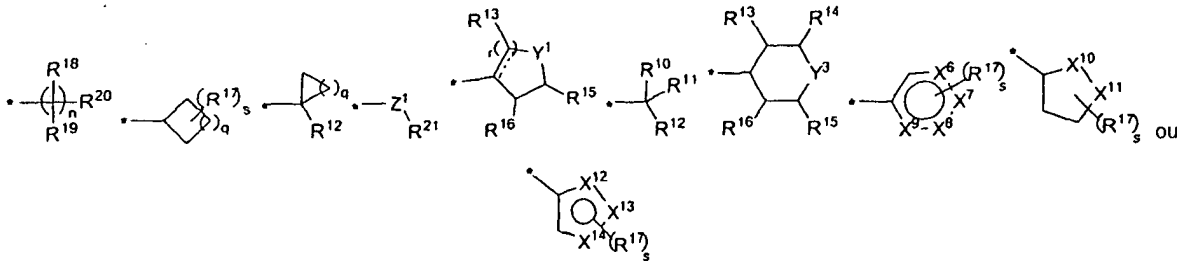
Preferivelmente, R^5 é hidrogênio, alquil ou cicloalquil e A é oxigênio ou um átomo de enxofre.

Preferivelmente, -Ar^2- é



em que R^8 possui o mesmo significado definido acima. Preferivelmente, R^8 é hidrogênio.

Em uma configuração preferida, a presente invenção se refere a compostos da Fórmula I, II ou V, em que R^6 e R^7 são cada um independentemente selecionados de:



em que:

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

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

X^6 é selecionado de N ou CH,

X^7 é selecionado de N ou (C=O) ou CH,

X^8 é selecionado de N, NH ou CH,

X^9 é selecionado de N ou CH,

X^{10} é selecionado de S, O ou CH,

X^{11} é selecionado de O, CH_2, C(=O), S ou NH,

X^{12} é selecionado de N, NH, O, S ou CH,

X^{13} é selecionado de NH, O, S ou CH,

X^{14} é selecionado de S, N, NH ou CH,

Z^1 é selecionado de O ou NH,

q é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil.

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio e alquil,

ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi,

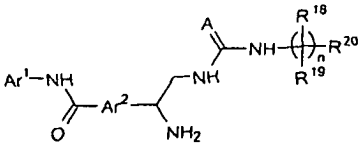
heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

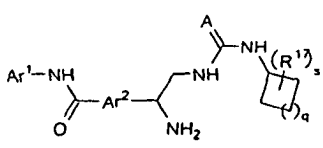
em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

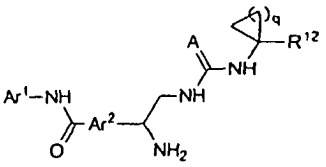
Em uma configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais abaixo relacionadas:



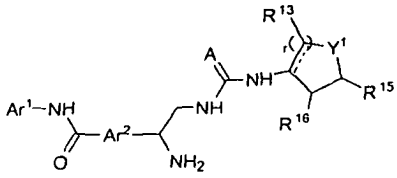
III1



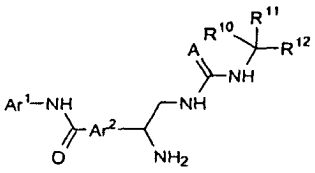
III2



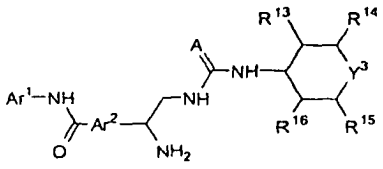
III3



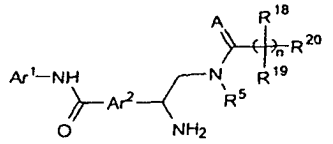
III4



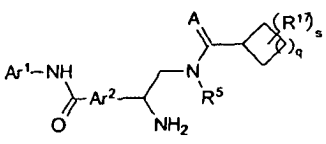
III5



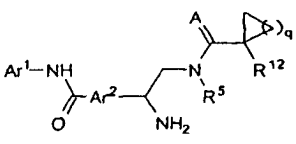
III6



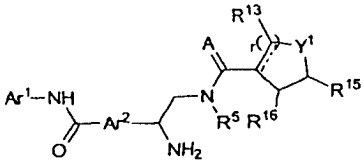
IVI



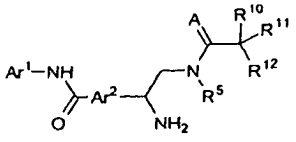
IV2



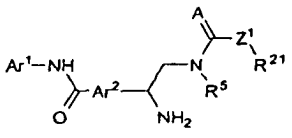
IV3



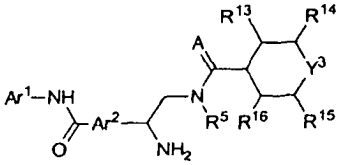
IV4



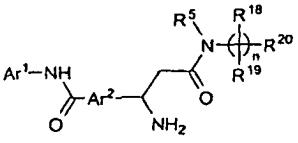
IV5



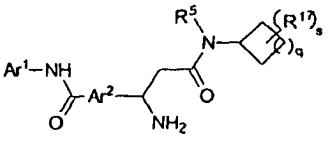
IV6



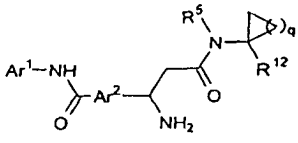
IV7



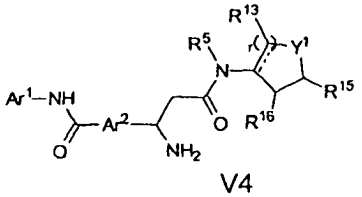
V1



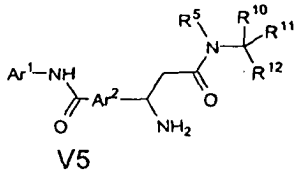
V2



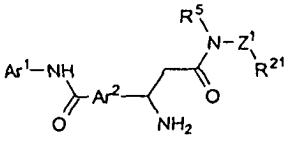
V3



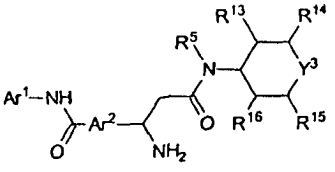
V4



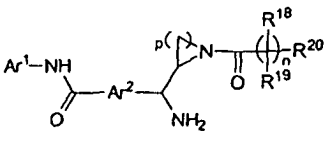
V5



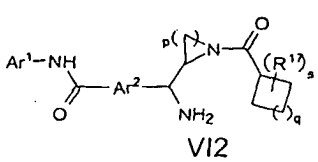
V6



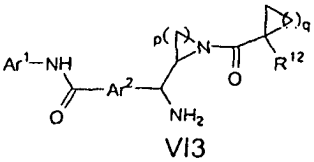
V7



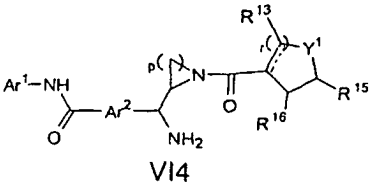
VI1



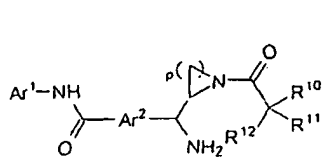
VI2

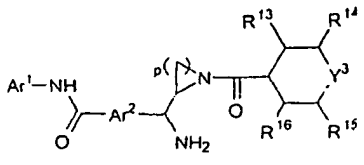


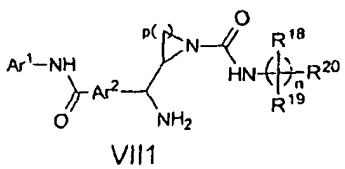
VI3

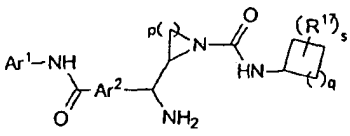


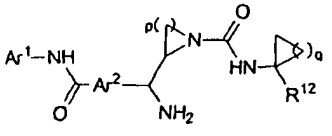
VI4

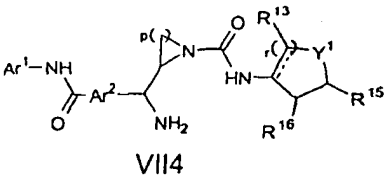

VI5

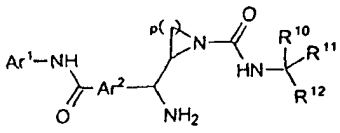

VI6

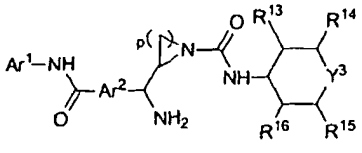

VII1


VII2


VII3

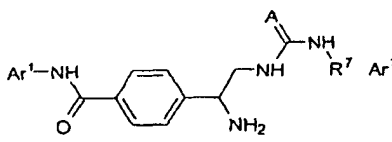

VII4

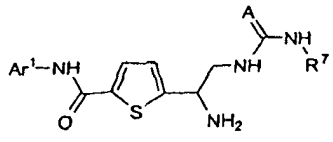

VII5

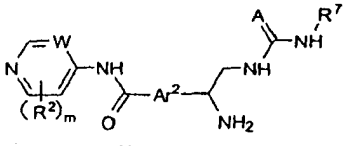

VII6

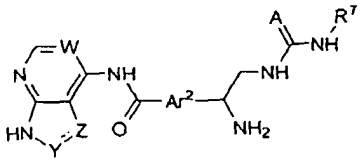
em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos, preferivelmente Ar^1, Ar^2, A, s, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos e p é selecionado de 3 ou 4, preferivelmente 3.

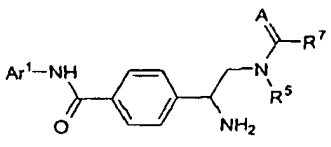
Em outra configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:

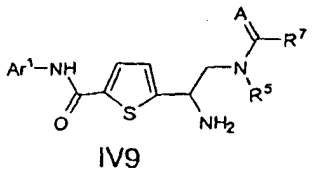

III8

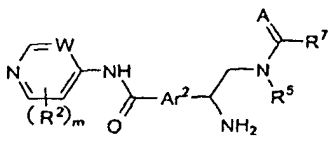

III9

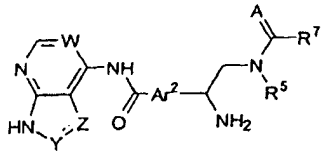

III10

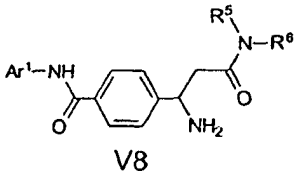

III11

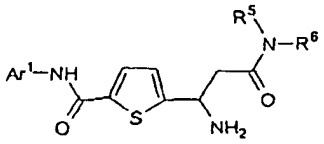

IV8

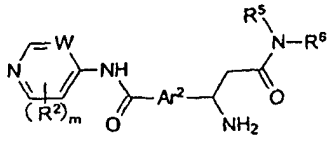

IV9

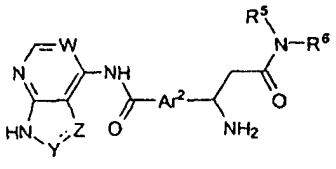

IV10

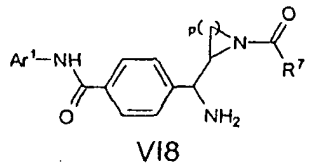

IV11

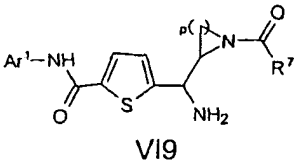

V8

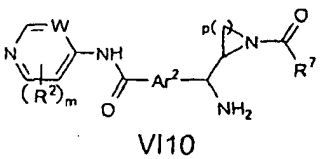

V9

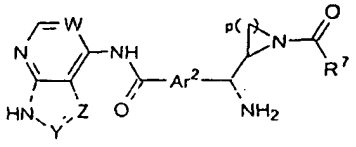

V10


V11

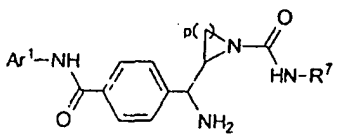

VI8


VI9

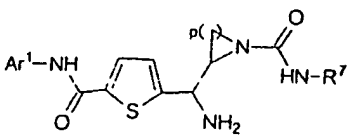

VI10



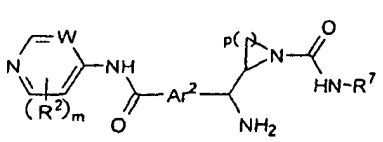
VII11



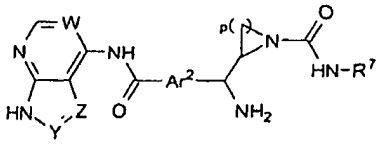
VII8



VII9



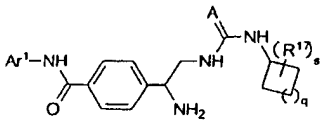
VII10



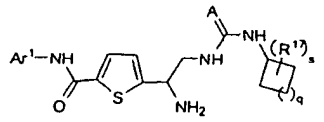
VII11

em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

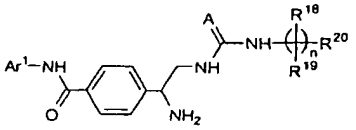
Em outra configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:



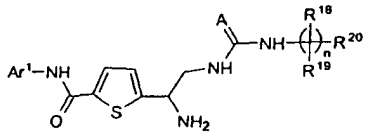
III12



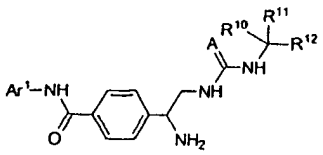
III13



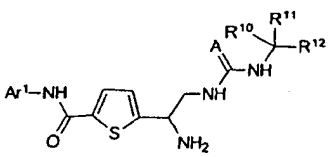
III14



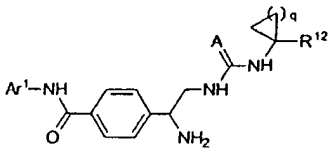
III15



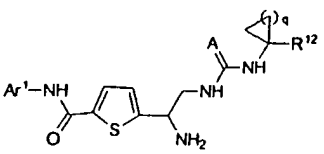
III16



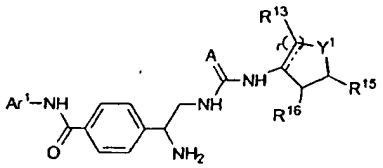
III17



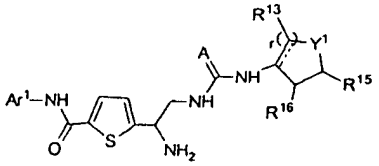
III18



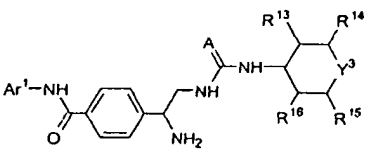
III19



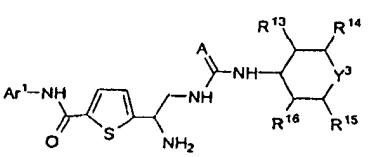
III20



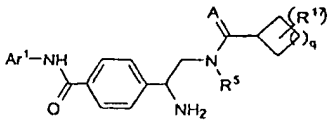
III21



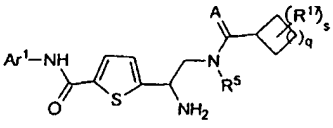
III22



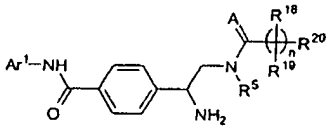
III23



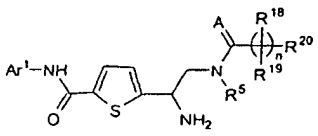
IV12



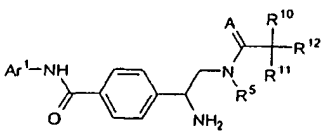
IV13



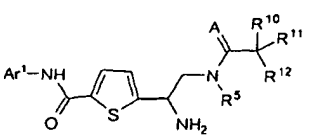
IV14



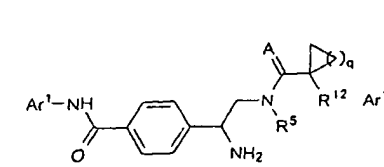
IV15

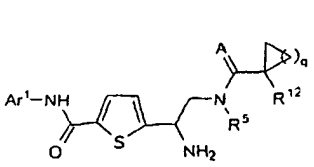


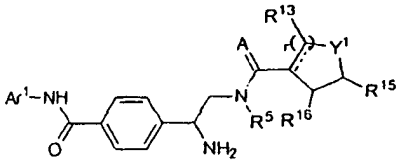
IV16

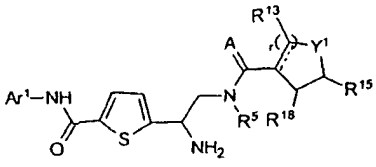


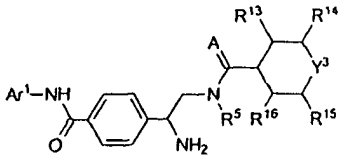
IV17

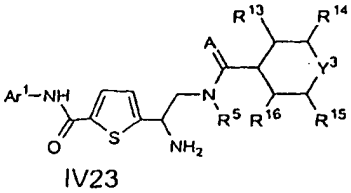

IV18

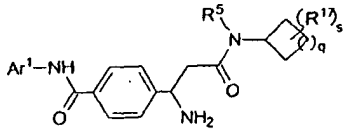

IV19

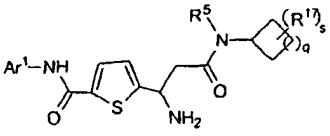

IV20

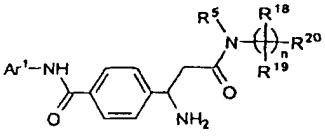

IV21

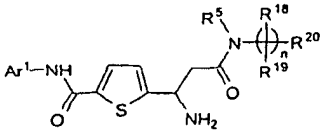

IV22

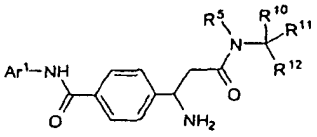

IV23

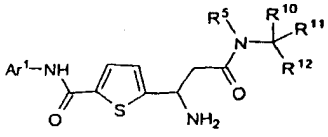

V12

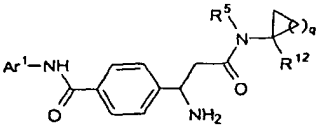

V13

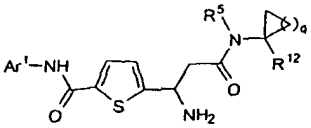

V14

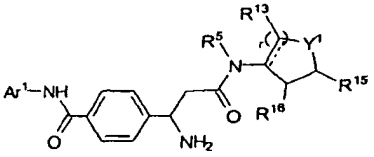

V15

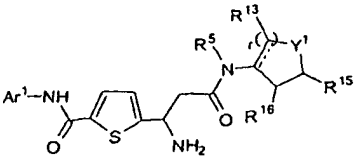

V16

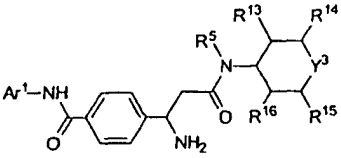

V17

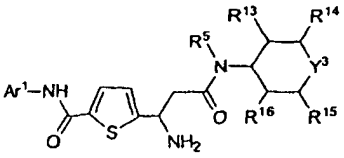

V18

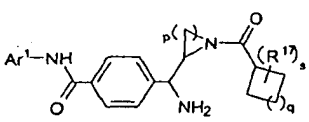

V19

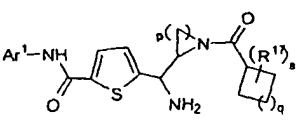

V20

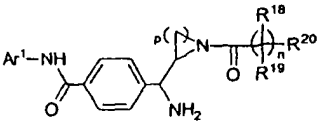

V21

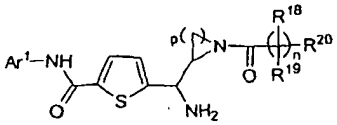

V22

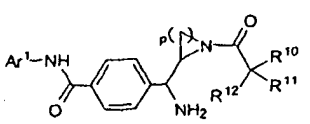

V23

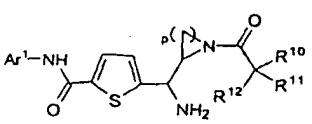

VI12

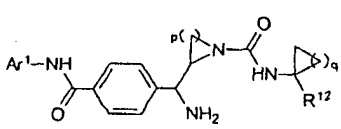

VI13

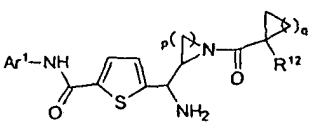

VI14

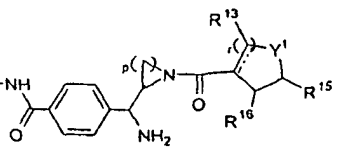

VI15

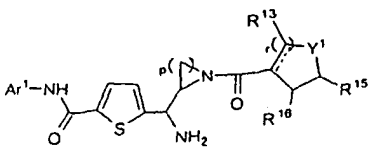

VI16

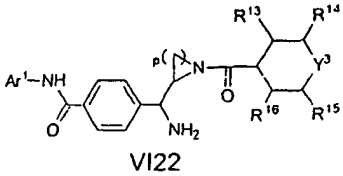

VI17

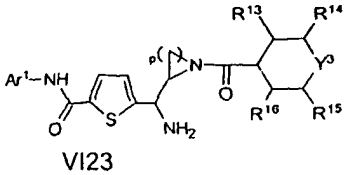

VI18


VI19


VI20

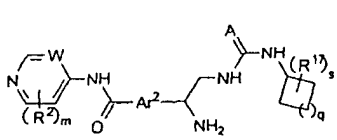

VI21

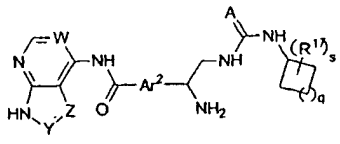

VI22

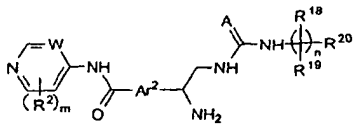

VI23

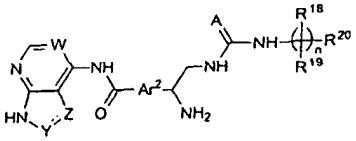
em que Ar^1, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

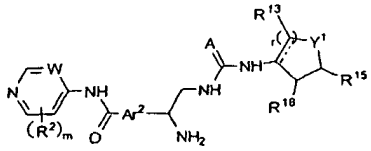
Em outra configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:

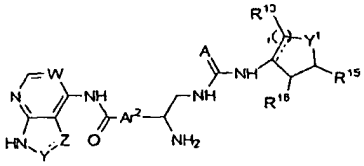

III24

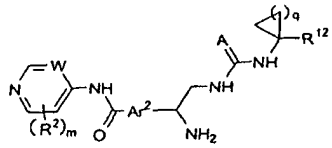

III25

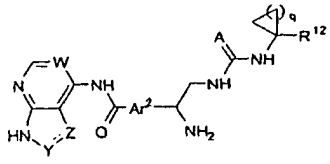

III26

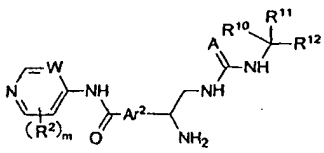

III27

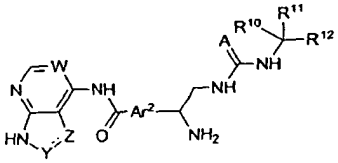

III28

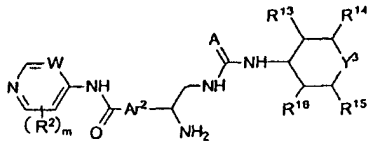

III29

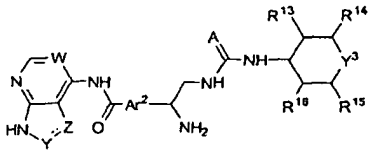

III30

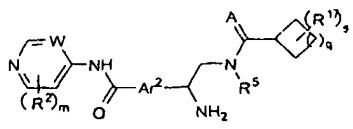

III31

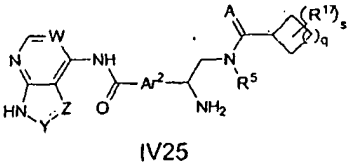

III32

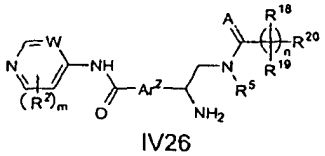

III33

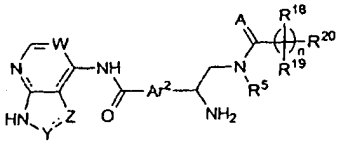

III34

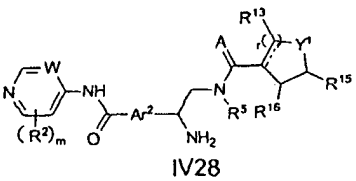

III35

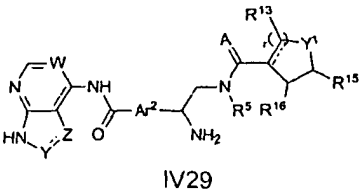

IV24

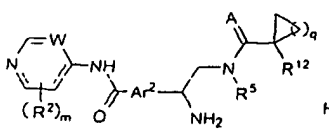

IV25


IV26

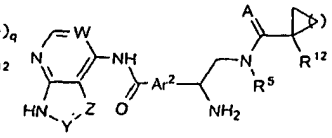

IV27


IV28

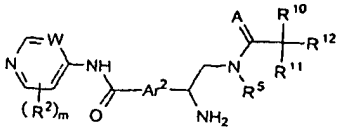

IV29



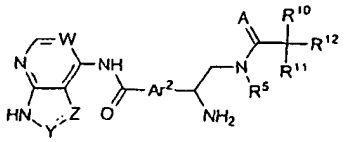
IV30



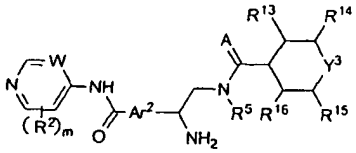
IV31



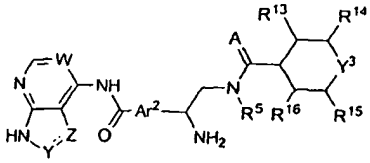
IV32



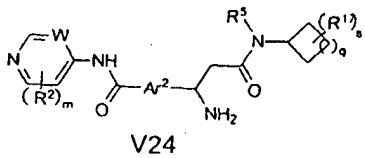
IV33



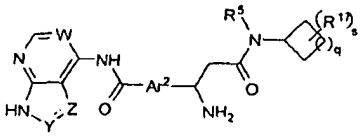
IV34



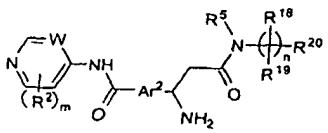
IV35



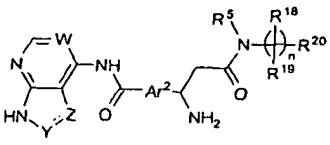
V24



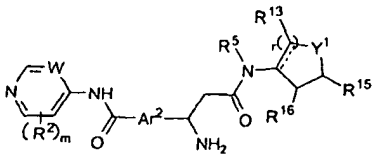
V25



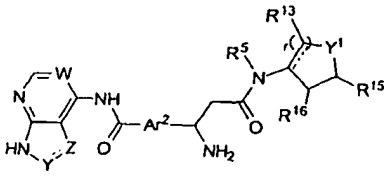
V26



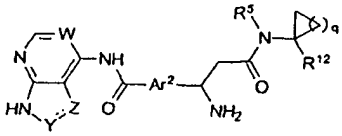
V27



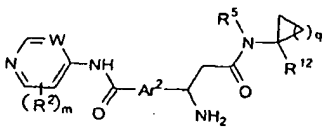
V28



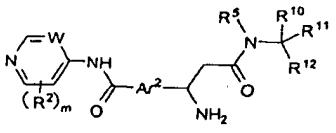
V29



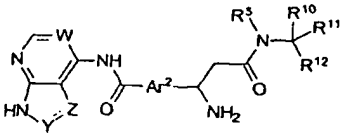
V30



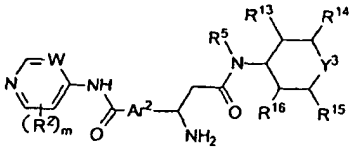
V31



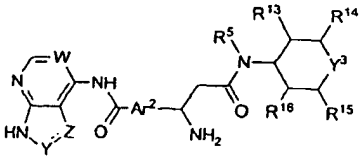
V32



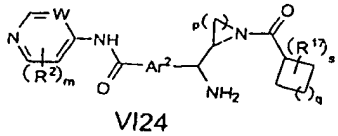
V33



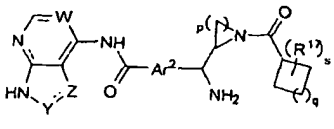
V34



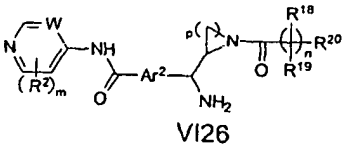
V35



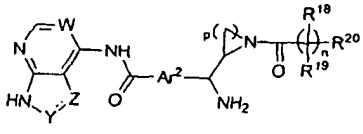
VI24



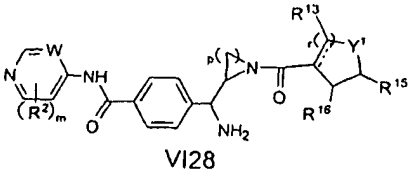
VI25



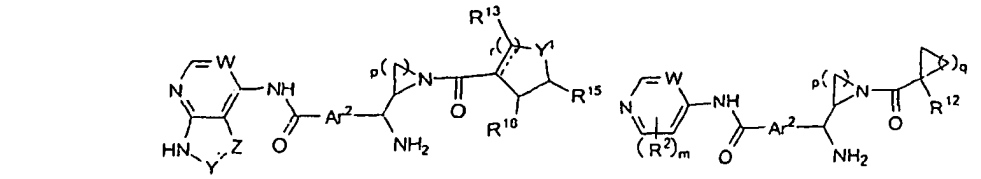
VI26



VI27

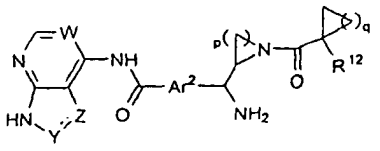


VI28

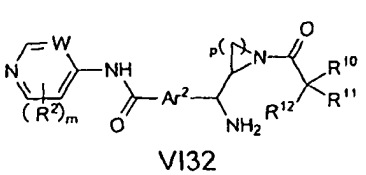


VI29

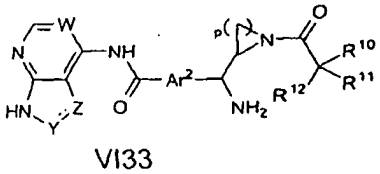
VI30



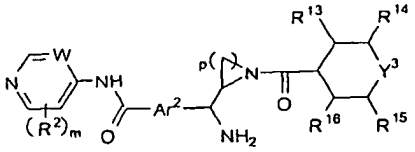
VI31



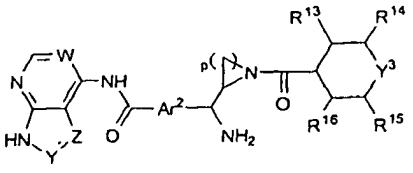
VI32



VI33



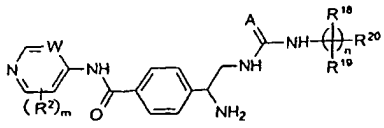
VI34



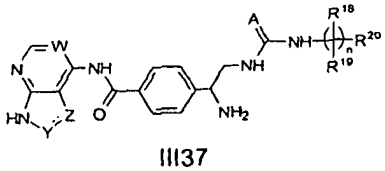
VI35

em que Ar^2, A, s, p, q, r, m, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

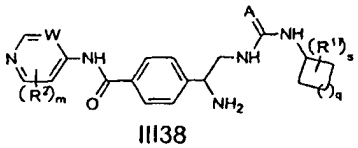
Em uma configuração específica, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:



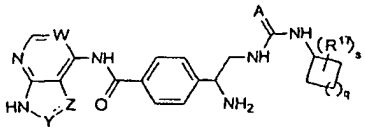
III36



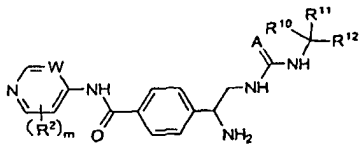
III37



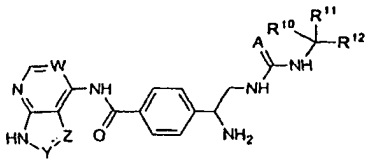
III38



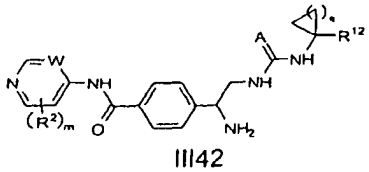
III39



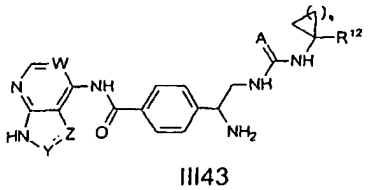
III40



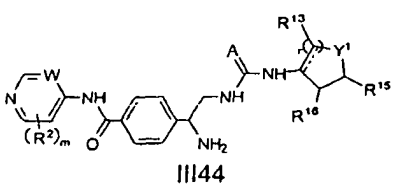
III41



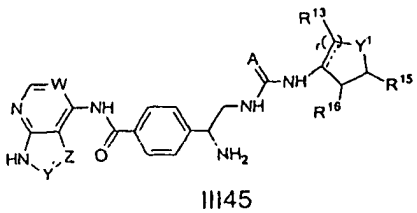
III42



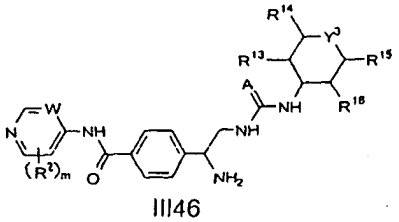
III43



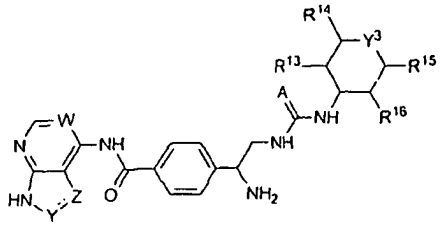
III44



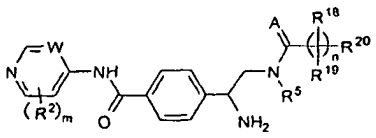
III45



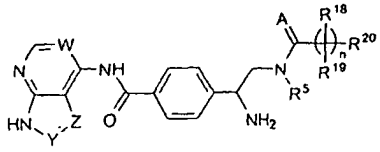
III46



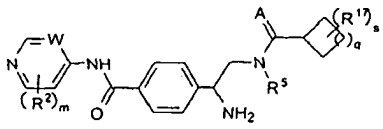
III47



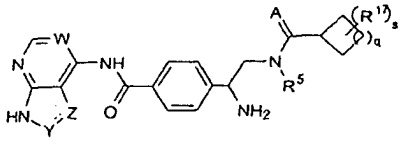
IV36



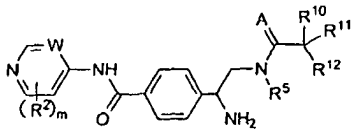
IV37



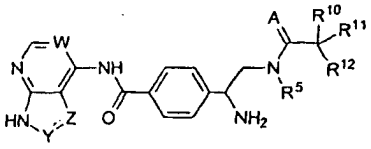
IV38



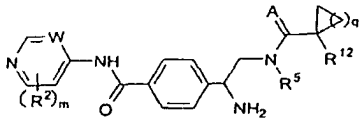
IV39



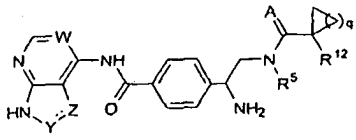
IV40



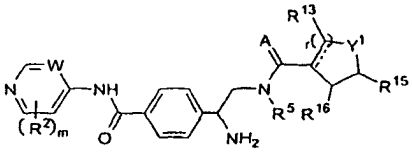
IV41



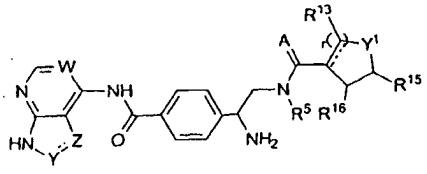
IV42



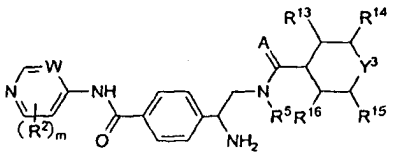
IV43



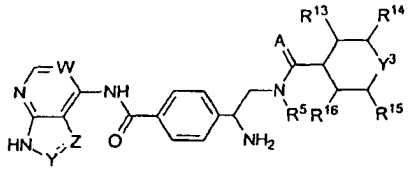
IV44



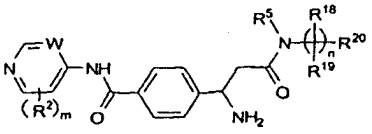
IV45



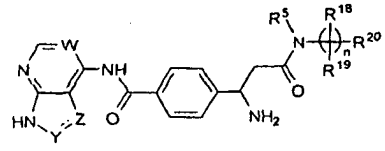
IV46



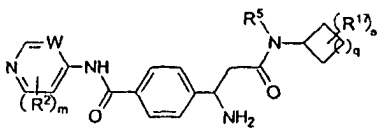
IV47



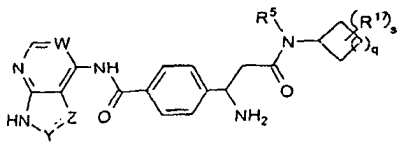
V36



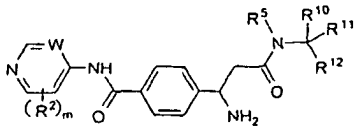
V37



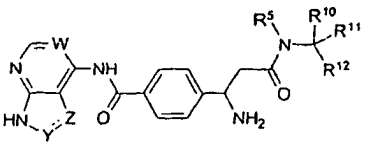
V38



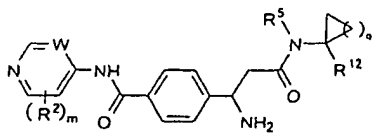
V39



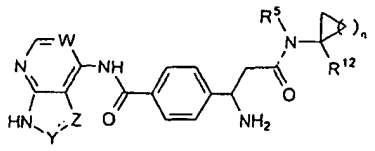
V40



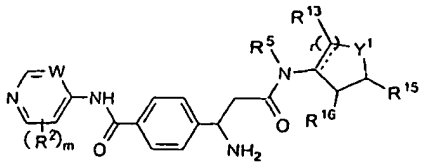
V41



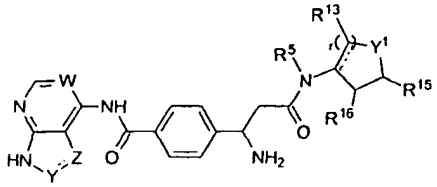
V42



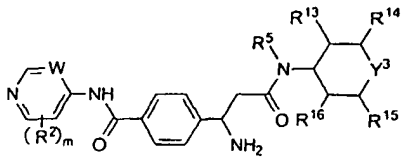
V43



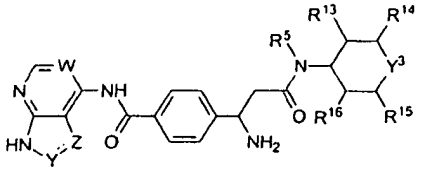
V44



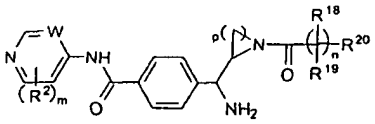
V45



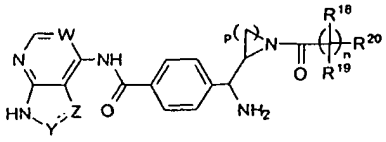
V46



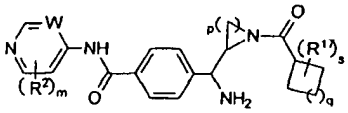
V47



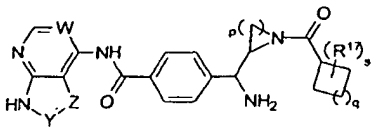
VI36



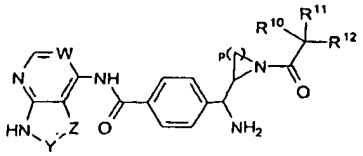
VI37



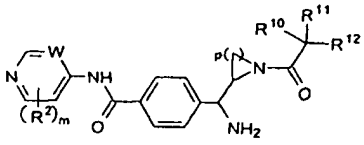
VI38



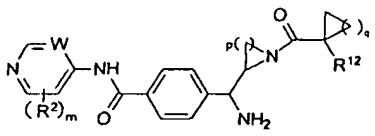
VI39



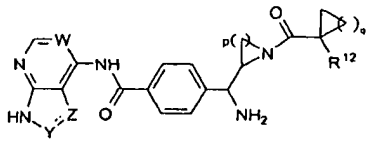
VI40



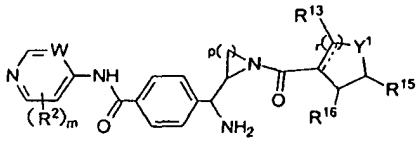
VI41



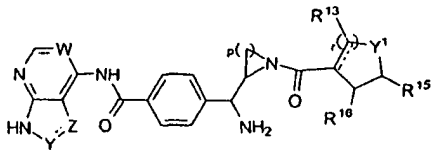
VI42



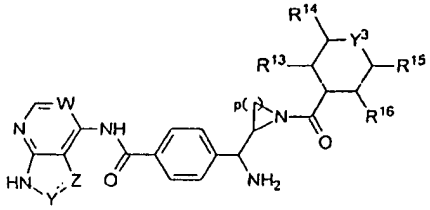
VI43



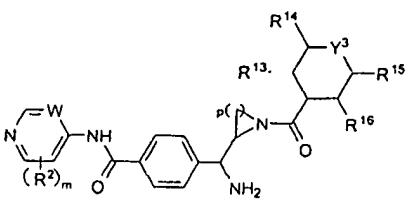
VI44



VI45



VI46



VI47

em que A, s, p, q, r, n, m, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

Em uma configuração, a presente invenção se refere a qualquer dos compostos descritos acima, em que Y^1 é selecionado de CH_2, $CH(R^{14})$, NH, O, S ou C(=O),

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

A é O ou S, W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é N ou CR^2, em que R^2 é hidrogênio ou alquil, R5 é hidrogênio, alquil ou cicloalquil,

p é 3 ou 4,

q é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil.

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil,

ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de

halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

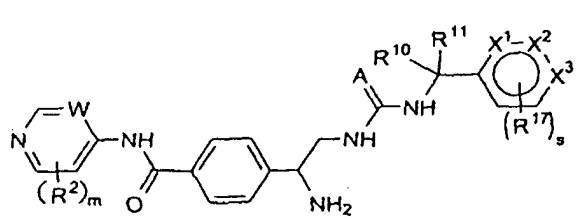
em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente

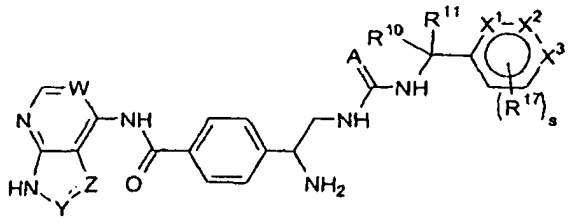
substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

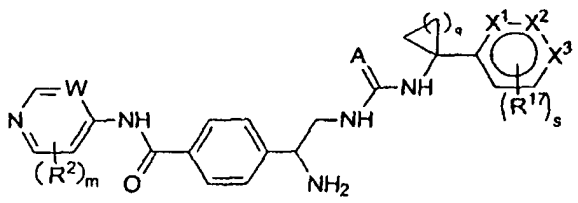
Em uma configuração preferida, a presente invenção fornece os compostos da Fórmula I ou II tendo uma das Fórmulas estruturais:



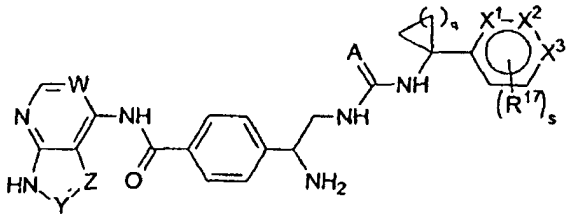
III48



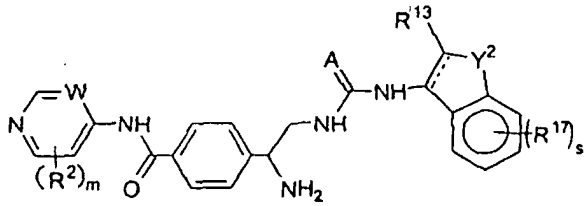
III49



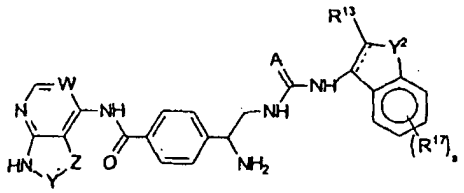
III50



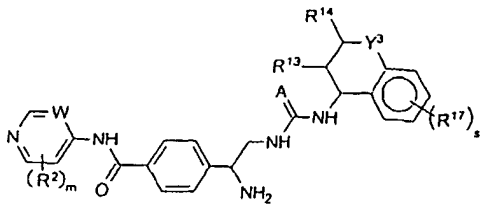
III51



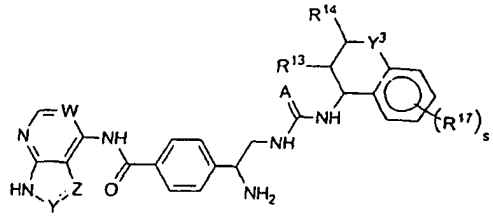
III52



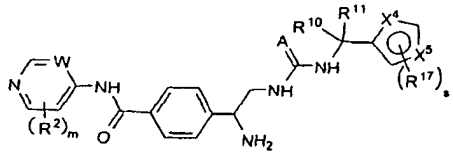
III53



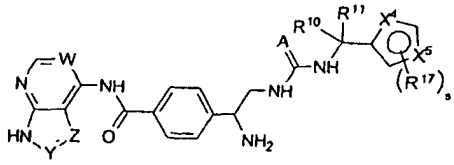
III54



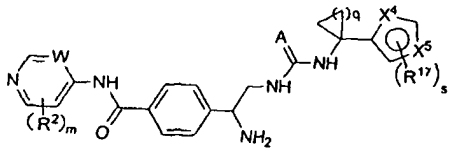
III55



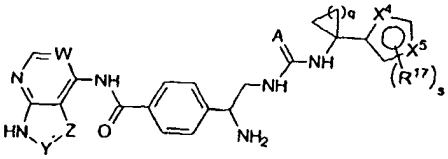
III56



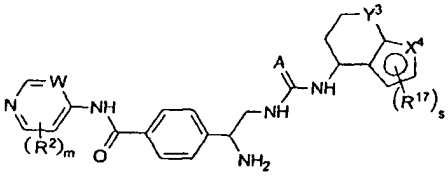
III57



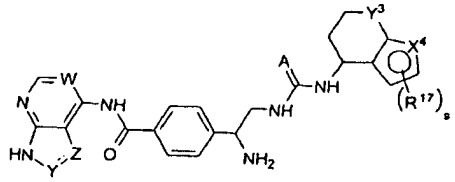
III58



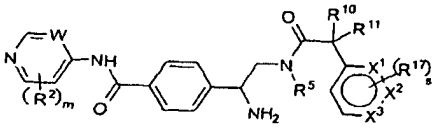
III59



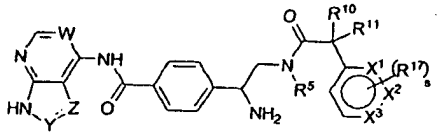
III60



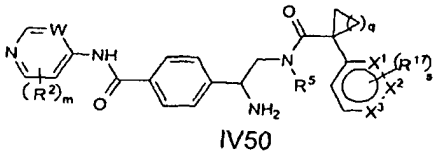
III61



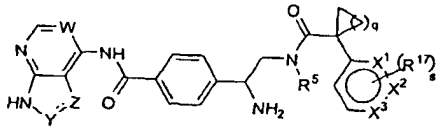
IV48



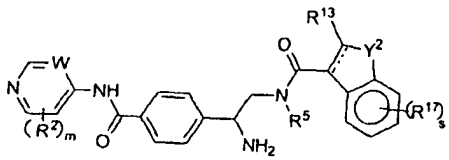
IV49



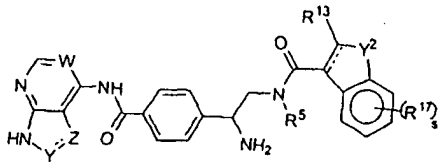
IV50



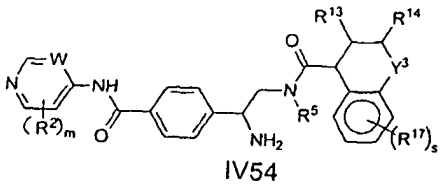
IV51



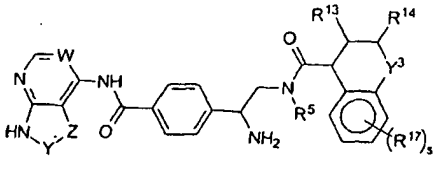
IV52



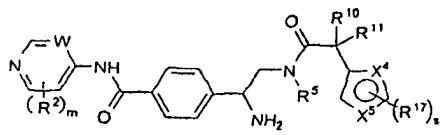
IV53



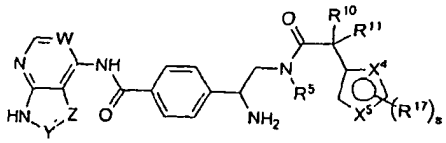
IV54



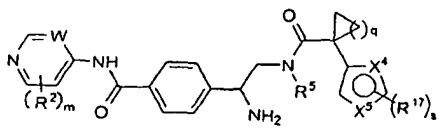
IV55



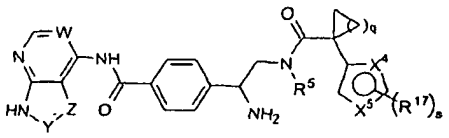
IV56



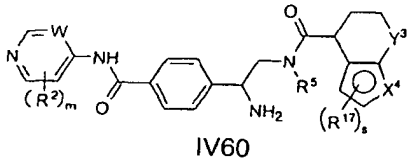
IV57



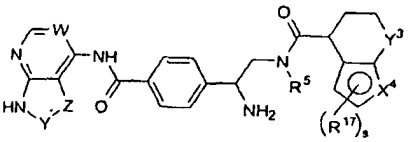
IV58



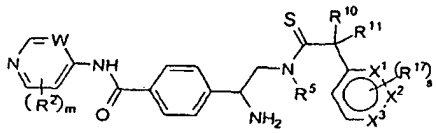
IV59



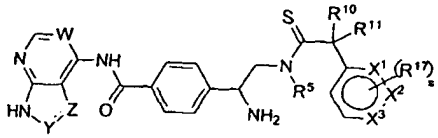
IV60



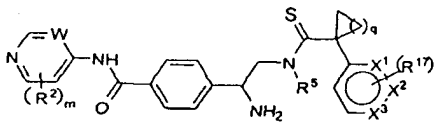
IV61



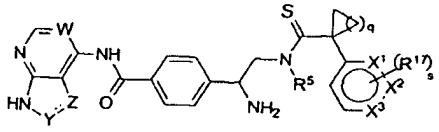
IV62



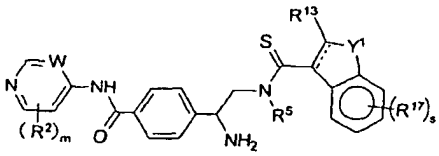
IV63



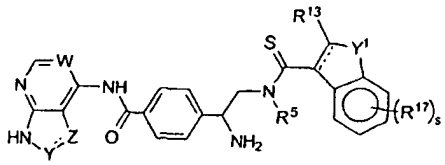
IV64



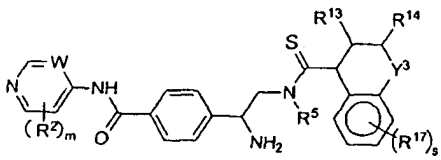
IV65



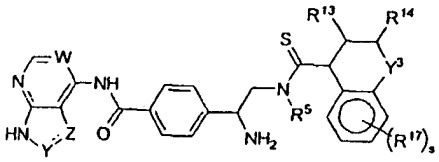
IV66



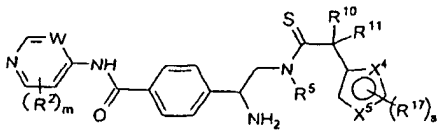
IV67



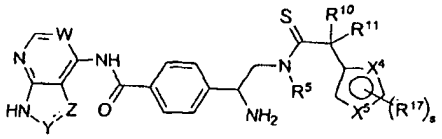
IV68



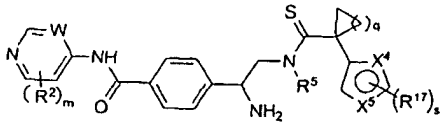
IV69



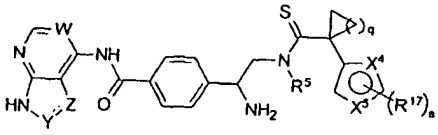
IV70



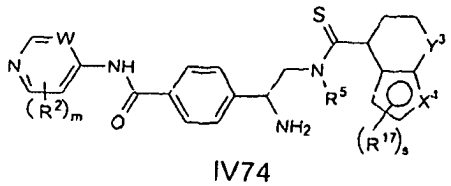
IV71



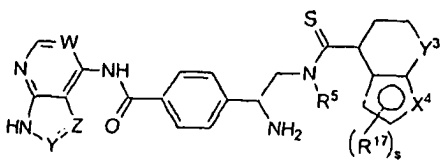
IV72



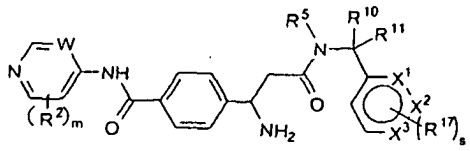
IV73



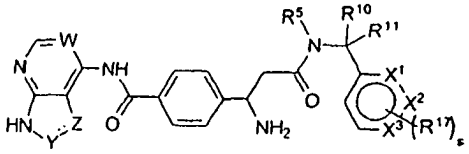
IV74



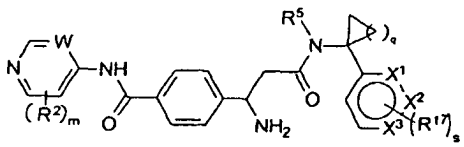
IV75



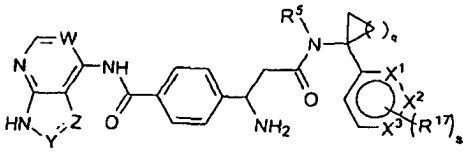
V48



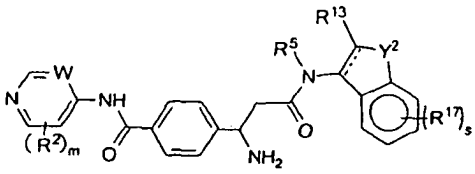
V49



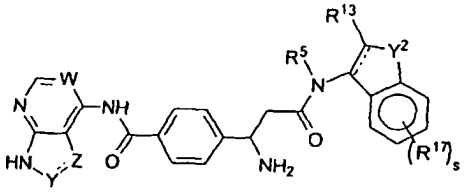
V50



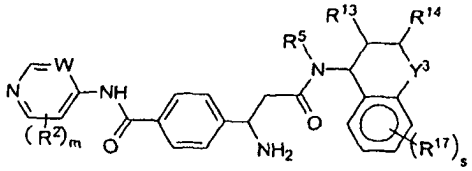
V51



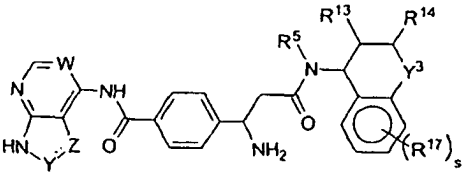
V52



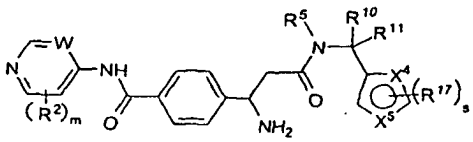
V53



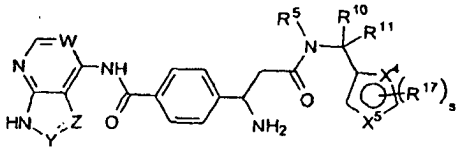
V54



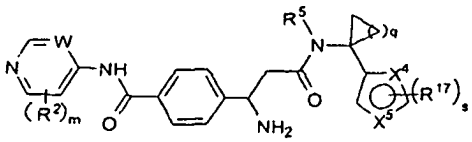
V55



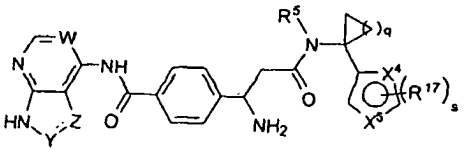
V56



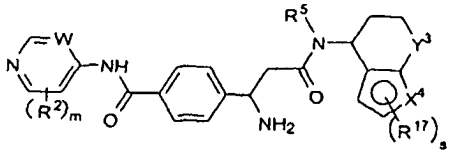
V57



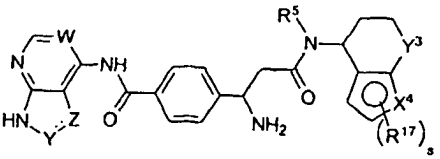
V58



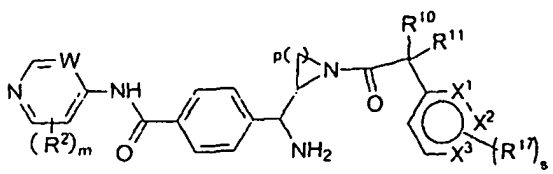
V59



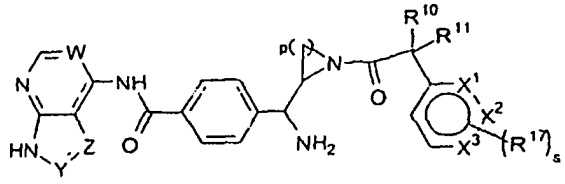
V60



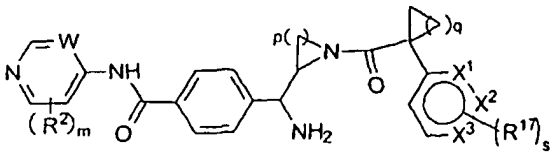
V61



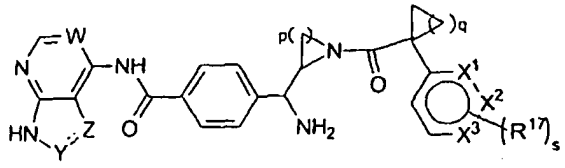
VI48



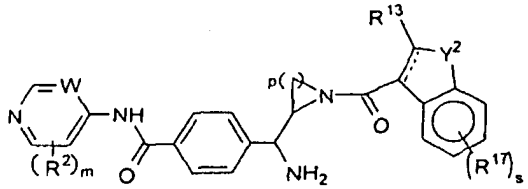
VI49



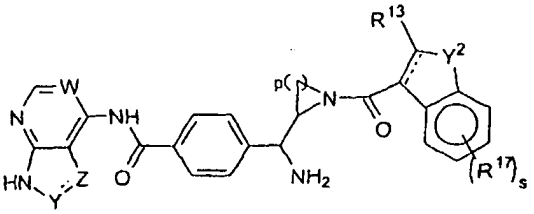
VI50



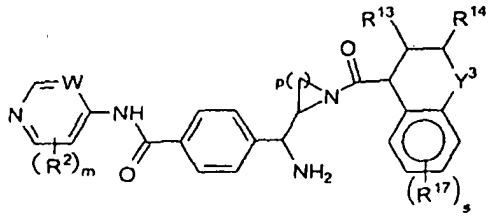
VI51



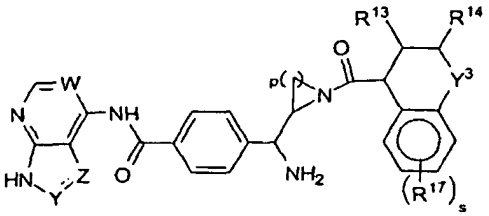
VI52



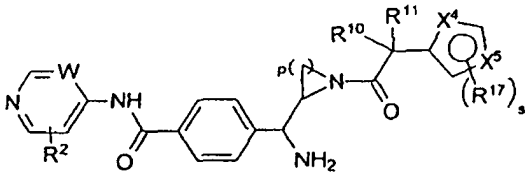
VI53



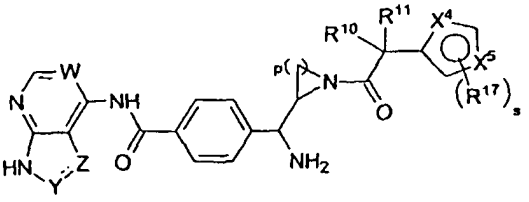
VI54



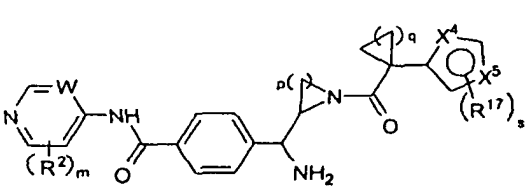
VI55



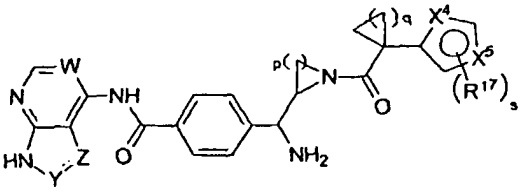
VI56



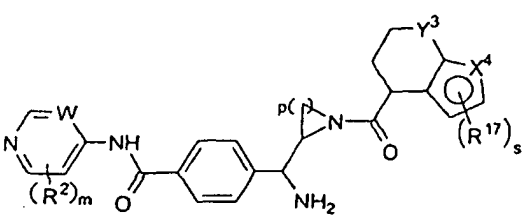
VI57



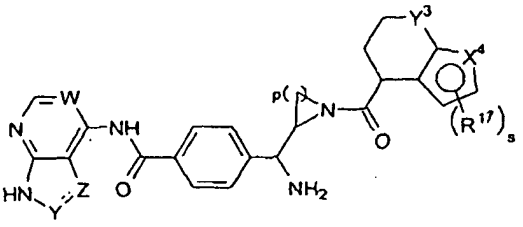
VI58



VI59



VI60



VI61

em que A, s, p, q, r, m, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

Em uma configuração, a presente invenção se refere a qualquer dos compostos descritos acima, em que A é O ou S, W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é CH ou N, em que R^2 é hidrogênio ou metil, p é 3 ou 4, m é 0, s é selecionado de 0, 1, 2 ou 3, r é 1 ou 2, em que R^5 é selecionado de hidrogênio, alquil ou cicloalquil, q é selecionado de 1, 2, 3 ou 4, preferivelmente 3 ou 4, n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8.

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

R^{17} é selecionado de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil.

Y^2 é selecionado de $CH(R^{14})$, S, NH, O, C(=O)

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil, ou formam um anel aril em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados,

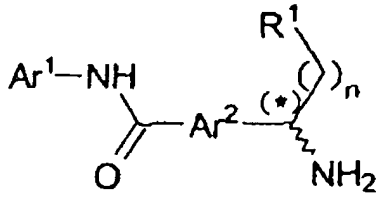
Y^3 é selecionado de CH_2, S, CH_2-CH_2, NH, O, C(=O)

em que X^1, X^2 e X^3 são independentemente selecionados de CH ou N,

X^4 é selecionado de N, S ou CH,

X^5 é selecionado de CH ou S.

É claro para o especialista na técnica que os compostos da Fórmula I ou II contêm pelo menos um centro assimétrico e, portanto, podem existir como diferentes formas estereoisoméricas. Este centro assimétrico é indicado com um asterisco (*) na figura abaixo.



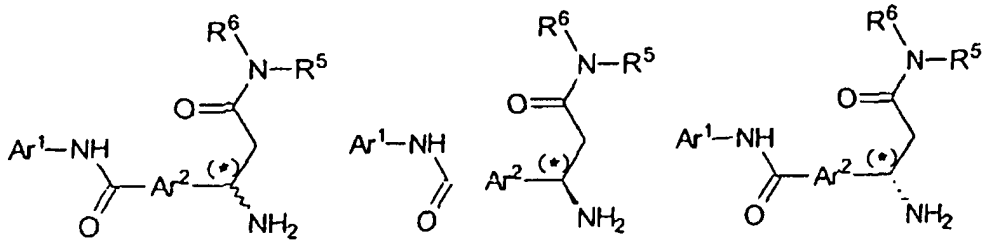
I

A absoluta configuração de cada centro assimétrico que possa estar

presente nos compostos da Fórmula I ou II pode ser indicada pelos descritores estereoquímicos R e S. Quando dois centros quirais estiverem presentes no compostos, na configuração R,R por exemplo, a primeira letra se refere à configuração do carbono contendo o grupo amina (*).

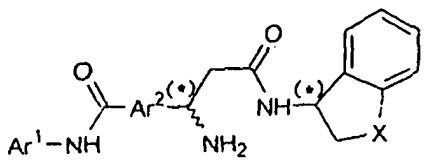
Em uma configuração específica da presente invenção, conforme ilustrado, pelo menos um enantiômero é preferido para PKC e os outros são preferidos para ROCK.

Em uma configuração específica, para os compostos da Fórmula IIa, quando Ar^2 for fenileno ou naftileno e R^5 e/ou R^6 não contiver centros quirais, o átomo de carbono marcado com o asterisco (*) preferivelmente tem a configuração R (Fórmula IIaa) para a inibição PKC, e a configuração S (Fórmula IIba) para inibição ROCK. É o contrário quando Ar^2 for tienileno.



IIaa IIaaa IIba

Quando R^5 e/ou R^6 contiver um centro quiral, por exemplo, com uma benzilamina ciclizada como R^5 ou R^6, conforme mostrado pela Fórmula Vc, são possíveis 4 diastereoisômeros:

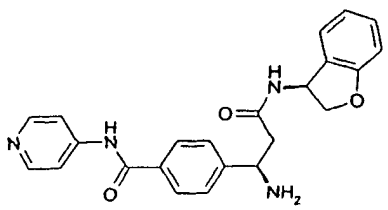


Vc

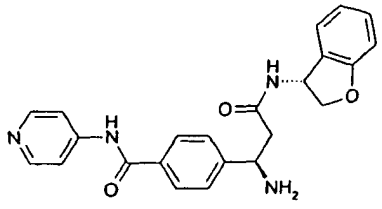
(i) Se X for O ou S, os compostos com a configuração R,S são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,R; S,R ou S,S são preferidos para inibição ROCK.

Por exemplo, o composto **405** (4-{(R)-1-amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida) é preferido como

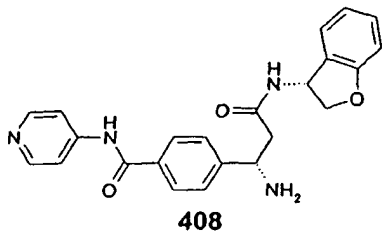
inibidor PKC e os compostos **406** (4-{(R)-1-amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida), **408** (4-{(S)-1-amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida) ou **407** (4-{(S)-1-amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida) são preferidos como inibidores ROCK.



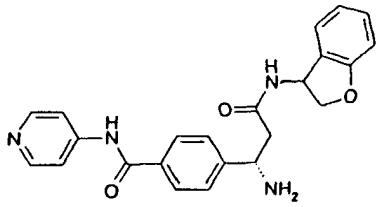
405



406



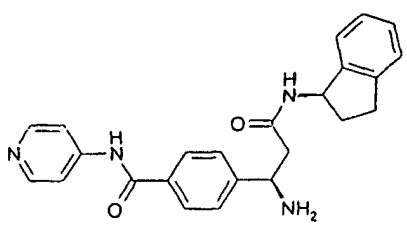
408



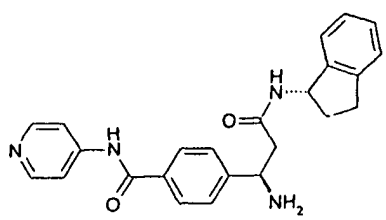
407

(ii) Se X for CH_2, os compostos com a configuração R,R são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,S; S,R ou S,S são preferidos para inibição ROCK.

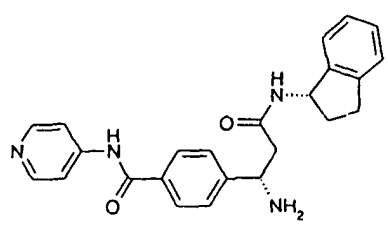
Por exemplo, o composto **228** tem quatro estereoisômeros em que o composto **228a** (4-[(R)-1-amino-2-((R)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida) é preferido como inibidor PKC e os compostos **228b** (4-[(R)-1-amino-2-((S)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida), **228c** (4-[(S)-1-amino-2-((R)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida) ou **228d** (4-[(S)-1-amino-2-((R)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida) são preferidos como inibidores ROCK.



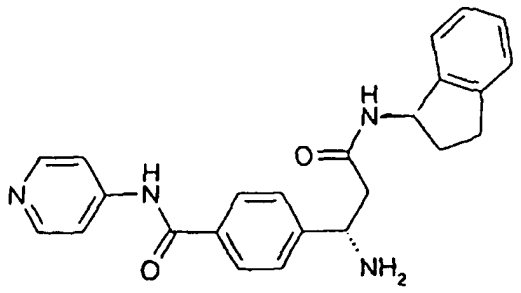
228a



228b

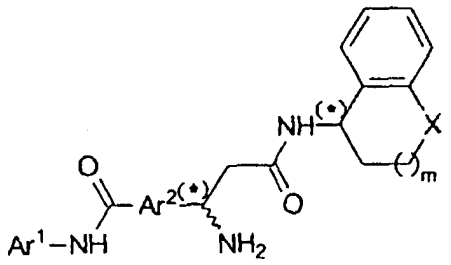


228c



228d

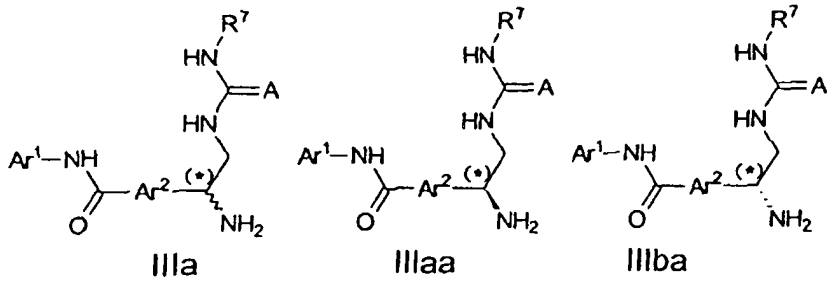
Quando R^5 e/ou R^6 contiver um centro quiral, por exemplo, com uma benzilamina ciclizada como R^5 ou R^6, conforme mostrado pela Fórmula VIII:



VIII

em que X é O, S ou CH_2, e m é 1 ou 2, são possíveis 4 diastereoisômeros: os compostos com a configuração R,R são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,S; S,R ou S,S são preferidos para inibição ROCK, mais preferivelmente R,S ou S,R.

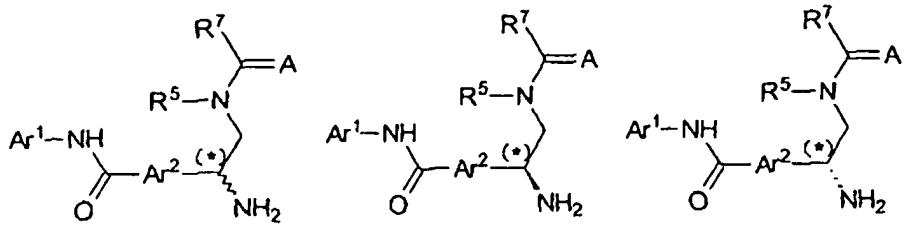
Em uma configuração específica, para os compostos da Fórmula IIIa, quando Ar^2 for fenileno ou naftileno e R^7 não contiver centros quirais, o átomo de carbono marcado com o asterisco (*) preferivelmente tem a configuração S (Fórmula IIIaa) para a inibição PKC, e a configuração R (Fórmula IIIba) para inibição ROCK. É o contrário quando Ar^2 for tienileno.



IIIa IIIaa IIIba

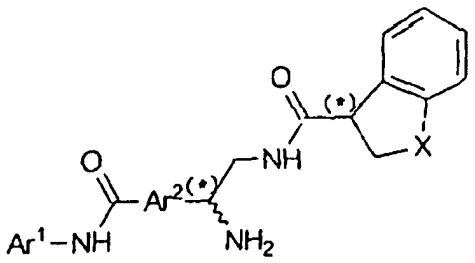
Em uma configuração específica, para os compostos da Fórmula IVa, quando Ar^2 for fenileno ou naftileno e R^7 não contiver centros quirais, o

átomo de carbono marcado com o asterisco (*) preferivelmente tem a configuração S (Fórmula IVaa) para a inibição PKC, e a configuração R (Fórmula IVba) para inibição ROCK. É o contrário quando Ar^2 for tienileno.



IVa IVaa IVba

Quando R^7 contiver um centro quiral, por exemplo, com uma benzilamina ciclizada, conforme mostrado pela Fórmula IX, são possíveis 4 diastereoisômeros:

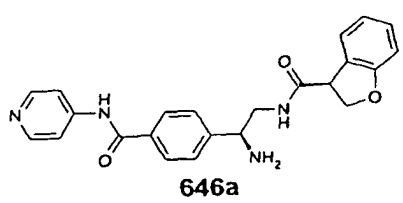


IX

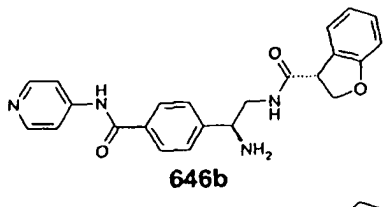
(i) Se X for O ou S, os compostos com a configuração S,S são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,R; S,R ou R,S são preferidos para inibição ROCK.

Por exemplo, o composto **646** tem quatro estereoisômeros, em que **646a** ((S)-2,3-diidro-benzofuran-3-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) é preferido como inibidor PKC e os compostos **646b** ((R)-2,3-diidro-benzofuran-3-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida), **646c** ((S)-2,3-diidro-benzofuran-3-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) ou **646d** ((R)-2,3-diidro-benzofuran-3-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) são preferidos

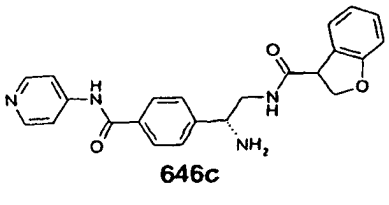
como inibidores ROCK.



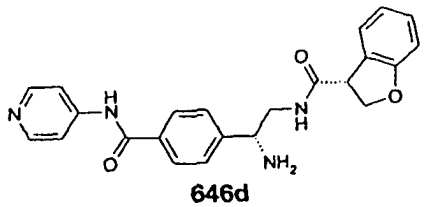
646a



646b



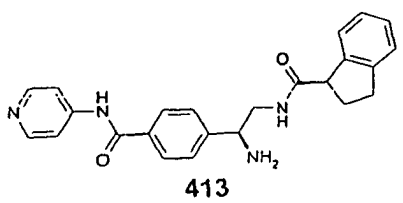
646c



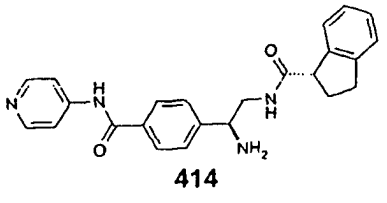
646d

(ii) Se X for CH_2, os compostos com a configuração S,R são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,S; R,R ou S,S são preferidos para inibição ROCK.

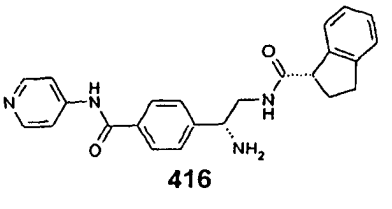
Por exemplo, o composto **413** ((R)-indan-1-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) é preferido como inibidor PKC e os compostos **414** ((S)-indan-1-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida), **416** ((S)-indan-1-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) ou **415** ((R)-indan-1-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) são preferidos como inibidores ROCK.



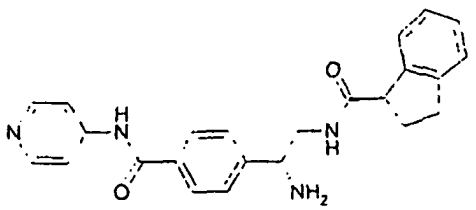
413



414



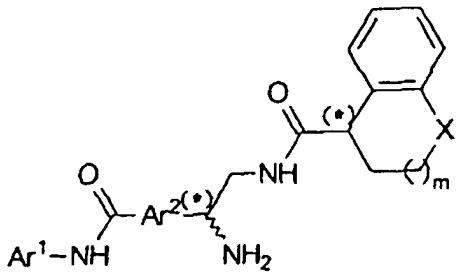
416



415

Quando R^7 contiver um centro quiral, por exemplo, com uma benzilamina

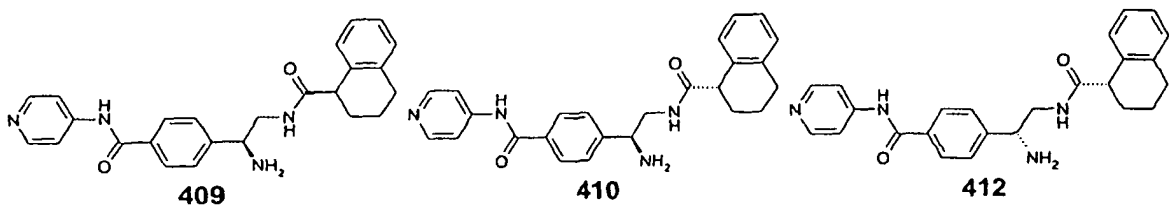
ciclizada, conforme mostrado pela Fórmula XI.



XI

em que X for O, S, NH, NMe ou CH_2 e m for 1 ou 2, são possíveis 4 diastereoisômeros: os compostos com a configuração S,R são preferidos para inibição PKC e os compostos com a configuração R,S; R,R ou S,S são preferidos para inibição ROCK.

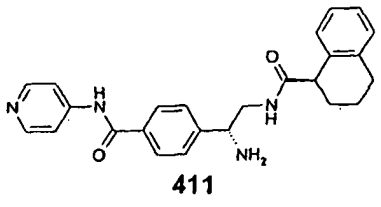
Por exemplo, o composto **409** ((R)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) é preferido como inibidor PKC e os compostos **410** ((S)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-ácido carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida), **412** ((S)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) ou **411** ((R)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-ácido carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida) são preferidos como inibidores ROCK.



409

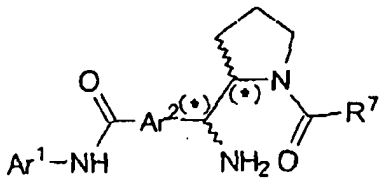
410

412



411

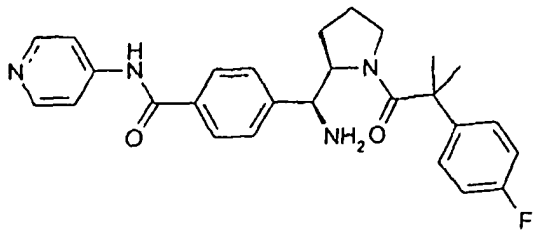
Em uma configuração específica, para os compostos da Fórmula XX, quando Ar^2 for fenileno ou naftileno e R^7 não contiver centros quirais,



XX

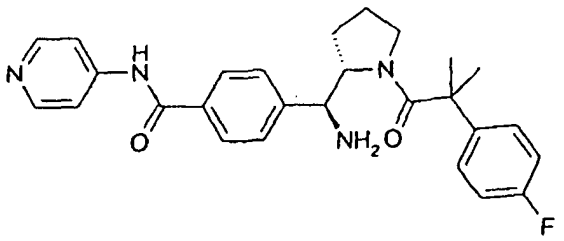
A configuração preferida (para PKC) do carbono contendo o grupo NH2 é S.

A configuração preferida (para PKC) do carbono do grupo parte prolina é R.



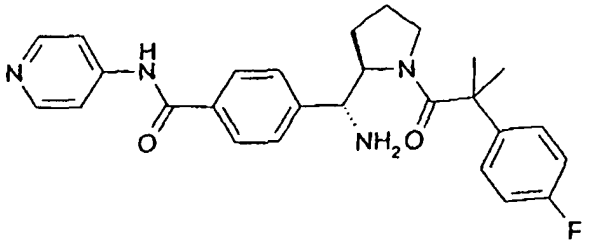
573a

Composto **573a** 4-((S)-amino-{(R)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida



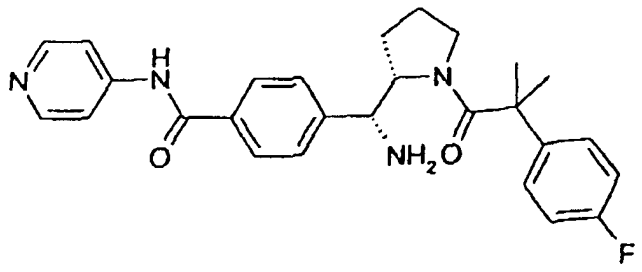
573b

Composto **573b** 4-((S)-amino-{(S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida



573c

Composto **573c** 4-((R)-amino-{(R)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida

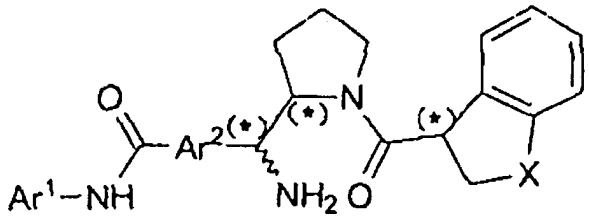


573d

Composto **573d** 4-((R)-amino-{(S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida

Quando R^7 contiver um centro quiral, conforme mostrado pela Fórmula XXa ou XXb, são possíveis 6 diastereoisômeros:

Para a Fórmula XXa:



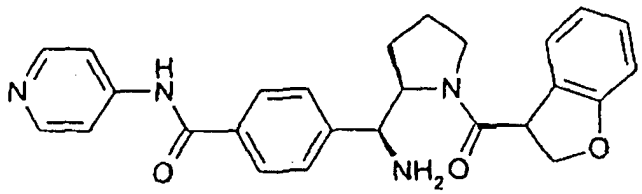
XXa

Se X=O, S

A configuração preferida (para PKC) do carbono contendo o grupo NH2 é S.

A configuração preferida (para PKC) do carbono do grupo parte prolina é R.

A configuração preferida (para PKC) do último carbono assimétrico é S.



4-{(S)-amino-[(R)-1-((S)-2,3-diidro-benzofuran-3-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida

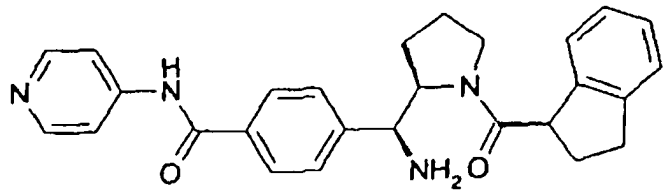
Se X=CH_2

A configuração preferida (para PKC) do carbono contendo o grupo

NH2 é S.

A configuração preferida (para PKC) do carbono do grupo parte prolina é R.

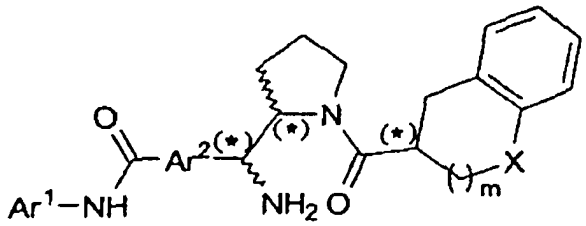
A configuração preferida (para PKC) do último carbono assimétrico é R.



608a

Composto **608a** 4-{(S)-amino[(R)-1-((R)-indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida

Para a Fórmula XXb:



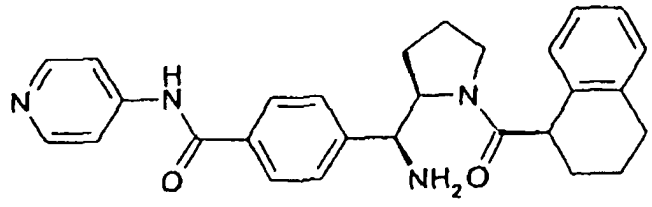
XXb

X pode ser CH_2, O, S, NH ou NMe:

A configuração preferida (para PKC) do carbono contendo o grupo NH2 é S.

A configuração preferida (para PKC) do carbono do grupo parte prolina é R.

A configuração preferida (para PKC) do último carbono assimétrico é R.



613a

Composto **613a** 4-{(S)-amino-[(R)-1-((R)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida.

Os compostos da invenção podem ter a forma de sais aceitáveis em termos farmacêuticos e/ou veterinários, como geralmente descritos abaixo. Alguns exemplos preferíveis, mas não exaustivos, de ácidos orgânicos e/ou inorgânicos farmaceuticamente aceitos são o ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético e ácido cítrico, bem como outros ácidos farmaceuticamente aceitáveis conhecidos (para os quais é feita referência à técnica anterior mencionada abaixo).

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

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

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

O termo "pró-droga", conforme aqui utilizado, significa derivados farmacologicamente aceitáveis, como ésteres, amidos e

fosfatos, de tal forma que o produto resultante da biotransformação *in vivo* do derivado é a droga ativa. A referência feita a Goodman e Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 8ª Edição, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, *"Biotransformation of Drugs"*, páginas de 13 a 15), que descreve pró-drogas, é geralmente incorporada aqui. Pró-drogas dos compostos da invenção podem ser preparadas modificando-se grupos funcionais presentes em tais componentes, de maneira que as modificações são rompidas, seja em manipulação de rotina ou *in vivo*, do componente original. Exemplos típicos de pró-drogas são descritos, por exemplo, nos documentos WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 e WO 99/33792, todos incorporados a este documento por referência. Pró-drogas são caracterizadas pela maior biodisponibilidade e são prontamente metabolizados em inibidores ativos *in vivo.* O termo "pré-droga", conforme aqui utilizado, significa qualquer composto que pode ser modificado para formar uma espécie de droga, em que a modificação pode ocorrer tanto dentro como fora do corpo, e tanto antes como depois da pré-droga ter alcançado a área do corpo para que a administração da droga é indicada.

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

Mais geralmente, em vista do acima exposto, será claro para um especialista da técnica que os compostos da invenção podem existir na forma de diferentes isômeros e/ou tautômeros, incluindo, sem limitação, isômeros geométricos, isômeros conformacionais, E/Z-isômeros, isômeros estereoquímicos (como enantiômeros e diastereoisômeros) e isômeros que correspondem à presença dos mesmos substituintes em

diferentes posições nos anéis presentes nos compostos da invenção. Todos esses isômeros, tautômeros possíveis e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

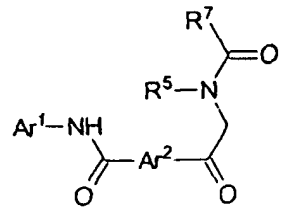
Os compostos da Fórmula I ou II podem ser preparados conforme descrito na seção experimental abaixo, utilizando-se métodos e químicas com os quais um especialista da técnica é familiar.

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

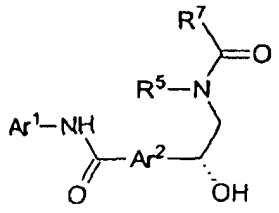
Geralmente, os compostos da invenção podem ser preparados a partir de intermediários contendo amino ou ácido carboxílico, descritos mais adiante, que podem ser reagidos com moléculas reativas

complementares, de modo a formar o componente desejado. Os intermediários e moléculas reativas complementares são disponíveis comercialmente ou podem ser facilmente preparados por um especialista na técnica.

De acordo com uma configuração específica, a presente invenção abrange o método para a preparação de enantiômeros da Fórmula IVaa e os compostos a serem obtidos, em que Ar^2 é fenileno, A é O, e em que Ar^1, R^5 e R^7 possuem o mesmo significado definido acima. Os enantiômeros da Fórmula IVaa com Ar^2 sendo fenileno e A sendo O (composto da Fórmula XXIII) podem ser obtidos pela reação de um composto da Fórmula XX como o catalisador de Noyori (JACS, **1996**, 118, 2521; JACS, **2005**, 127, 4596), obtendo o composto da Fórmula XXI.



XX

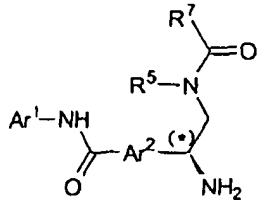


XXI

O catalisador de Noyori pode ser obtido reagindo dicloro(p-cimeno)rutênio (II) dímero (0,05 eq.) com (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletilenodiamina.

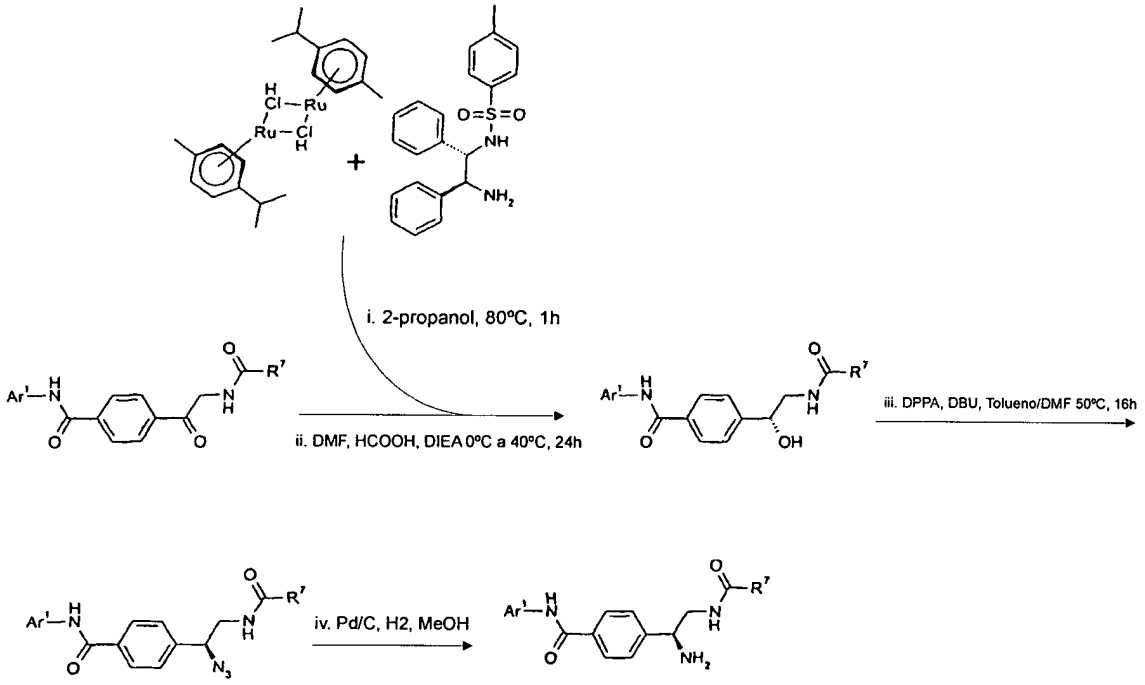
O composto da Fórmula XXI é a seguir reagido com azida de difenilfosforil (DPPA) e com 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) para fornecer a azida da Fórmula XXII.

A azida da Fórmula XXII é a seguir reagida com Pd/C para fornecer a amina da Fórmula XXIII.



XXIII

Em uma configuração preferida, os enantiômeros IVaa com Ar^2 sendo fenileno, R^5 sendo H e A sendo O podem ser obtidos segundo o protocolo ilustrado no esquema 1. Usando este protocolo, o átomo de carbono contendo a amina tem sempre a configuração S para o enantiômero obtido.



Esquema 1

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

Em uma configuração específica, os compostos da invenção podem ser utilizados para a inibição de epsilon PKC *in vitro* ou *in vivo,* preferivelmente *in vitro,* para se modular rotas biológicas e/ou processos em que o epsilon PKC está envolvido; e/ou para prevenir e/ou tratar doenças ou desordens em que o epsilon PKC, rotas e/ou processos estão envolvidos.

De acordo com uma configuração preferida, mas não limitante, os compostos da invenção podem ser utilizados para quaisquer fins

conhecidos intrinsecamente por inibidores de epsilon PKC.

PKC epsilon são descritos na técnica anterior acima mencionada e/ou estão comercialmente disponíveis, como Kits de Ensaio da proteína quinase C disponibilizados pela Invitrogen.

Na invenção, particular preferência é dada a compostos da Fórmula I ou II acima que, no ensaio de inibição para PKC epsilon descrito a seguir, inibe a PKC epsilon com um valor de IC_{50} inferior a 100 μM, preferivelmente inferior a 50 μM, mais preferivelmente inferior a 10 μM, preferivelmente inferior a 5 μM, ainda mais preferivelmente inferior a 1 μM, preferivelmente inferior a 0,1 μM, e em particular, inferior a 10 nM, por exemplo, inferior ou 1 nM, conforme determinado por um ensaio apropriado, como o usado nos Exemplos a seguir.

A presente invenção também se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) inibição da PKC epsilon. A referida inibição pode ser realizada *in vitro* e/ou *in vivo*, e quando realizada *in vivo*, é preferivelmente realizada de maneira seletiva, conforme acima definida. Em uma outra configuração, a presente invenção também se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) inibição da PKC teta . A referida inibição pode ser realizada *in vitro* e/ou *in vivo* e quando realizada *in vivo*, é preferivelmente realizada de maneira seletiva, conforme acima definida.

De acordo a configurações particularmente preferidas, os compostos da invenção são preferivelmente usados na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio, preferivelmente onde a PKC epsilon esteja envolvida. De acordo com uma configuração muito mais particularmente preferida, os compostos da invenção podem ser usados na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio onde a isóformo epsilon de PKC esteja envolvida.

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

doenças metabólicas, tais como:

(1) condições hiperglicêmicas e/ou outras condições e/ou doenças que sejam (primariamente) associadas com (resposta ou sensibilidade a) a insulina, incluindo, mas não se limitando a todas as formas de diabetes e distúrbios que resultem da resistência à insulina, tais como diabetes tipo I e II, bem como uma resistência grave à insulina, hiperinsulinemia e hiperlipemia, por exemplo, indivíduos obesos, e diabetes resistentes a insulina, tais como a Síndrome de Mendenhall, Síndrome de Werner, leprechaunismo, diabetes lipoatróficas e outras hipoatrofias;

(2) condições causadas ou normalmente associadas à hiperglicemia e/ou obesidade, tais como hipertensão, osteoporose e/ou lipodistrofia;

(3) a chamada "síndrome metabólica" (também conhecida como "Síndrome X") que é uma condição onde diversas das seguintes condições coexistem: hipertensão, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e/ou obesidade;

bem como várias doenças metabólicas inerentes, conhecidas por si mesmas e pode ser também usados para prevenir, tratar e aliviar as complicações e/ou sintomas associados a essas doenças metabólicas;

- ansiedade, dependência (química), tais como abuso de álcool ou abuso de drogas, síndrome de abstinência, espasmos musculares, crises convulsivas, epilepsia e outros usos profiláticos e/ou terápicos mencionados na patente WO 00/01895 (por exemplo, para modular a ação de medicamentos direcionados a GABA-A receptor);

- dor, tais como hiperalgesia crônica, dor inflamatória e outras doenças e distúrbios mencionados nas patentes WO 00/01415, US-A-6.376.467, WO 02/102232, WO 03/089456 e WO 03/089457 e técnicas anteriores adicionais acima relacionadas;

- Doenças cardiovasculares ou cardíacos, conforme mencionadas em US 2003/0134774;

- Doenças proliferativas como o câncer;

- e também para a regulação do sistema imunológico e/ou regulação da resposta imune em mamíferos, conforme mencionadas na patente WO 03/04612 e/ou regulação da resposta inflamatória em mamíferos.

Os compostos da invenção também podem ser usados como alternativas para inibidores de peptídeo descritos na WO 03/089456 e WO 03/089457, por exemplo, para as mesmas indicações de doenças mencionadas nessas referências para inibidores de peptídeo, tais como o manejo da dor. Assim, os compostos da invenção terão todas as vantagens comuns das pequenas moléculas comparadas aos pequenos peptídeos, por exemplo, de poderem ser convenientemente formuladas para a administração oral, de serem normalmente mais facilmente fabricadas e freqüentemente serem mais estáveis no armazenamento.

Preferivelmente, os compostos e composições da invenção podem ser usados para a prevenção e/ou tratamento de diabetes, especialmente as diabetes do tipo I e II, obesidade e dor, especial e preferivelmente a diabetes, bem como para as complicações e/ou sintomas associados. A "Diabetes" propriamente dita se trata de uma doença progressiva do metabolismo de carboidrato que envolve a produção ou a utilização da insulina e é caracterizada pela hiperglicemia e glicosúria.

De acordo com uma configuração específica, muito preferida, os compostos e composições da invenção são particularmente apropriados para a prevenção e/ou tratamento da diabetes tipo II.

Em uma configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção e/ou tratamento doenças metabólicas, tais como a diabetes e obesidade.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo da dor, incluindo, mas não se limitando a hiperalgesia crônica e dor

inflamatória.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo de doença da coronária, infarto do miocárdio, vasoespasmo cerebral, acidente vascular cerebral, distúrbios ou insuficiência renal, vasoespasmo periférico, nefropatia diabética e complicações da diabetes.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo de doenças ou distúrbios devido à privação de oxigênio, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, etc.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo de complicações cardiovasculares devido à diabetes, alta pressão sanguínea, hipercolesterolemia, insuficiência renal, etc.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na (preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo da rejeição ao transplante (aguda ou crônica) bem como disfunção de transplante.

Em outra configuração particular, os compostos da invenção podem ser usados para a inibição da PKC epsilon e PKC teta *in vitro* ou *in vivo*, preferivelmente *in vitro*, e também para modular rotas biológicas e/ou processos em que as referidas quinases estejam envolvidas e/ou para prevenir e/ou tratar as doenças ou distúrbios nas quais as referidas quinases, rotas e/ou processos estejam envolvidas.

Em outra configuração específica não restritiva, a presente invenção se refere ao uso do composto da Fórmula I ou II acima na

(preparação da composição para) prevenção, tratamento e/ou manejo de doenças inflamatórias e auto-imunes como a dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, mal de Crohn, colite ulcerativa, alergia e doenças ou distúrbios autoimunes como a AIDS e/ou esclerose múltipla.

Em uma outra configuração particular, os compostos da invenção podem ser usados para a inibição de ROCK *in vitro* ou *in vivo*, preferivelmente *in vitro* e também para modular rotas biológicas e/ou processos em que as referidas quinases são envolvidas e/ou para prevenir e/ou tratar doenças ou distúrbios nos quais as referidas quinases, rotas e/ou processos estão envolvidos.

De acordo com uma configuração preferida, mas não limitante, os compostos da invenção podem ser utilizados para inibir (pelo menos um isóformo de) ROCK; e podem ser utilizados quaisquer fins conhecidos intrinsecamente por inibidores de ROCK.

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

A presente invenção relata também o uso dos compostos da Fórmula I ou II acima na (preparação de uma composição para) inibição de ao menos uma quinase, em particular, para inibir ao menos um isóformo de ROCK, mais especificamente para inibir isóformos de ROCK I e/ou ROCK II. Conforme aqui utilizado, o termo "ROCKI" pode ser denominado também ROK-β, p160ROCK, ou Rho-quinase β, e o termo "ROCKII" pode também ser denominado ROK-α ou Rho-quinase α. Tal inibição pode ser

realizada *in vitro* e/ou *in vivo*, e quando realizada *in vivo,* é realizada preferivelmente de maneira seletiva, como definido acima.

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

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

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

Especificamente, a presente invenção relata o uso de um composto segundo a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou amenização da gravidade de uma doença ou condição selecionada dentre doenças ou desordens oculares (tal como, entre outras, retinopatia, glaucoma e doenças retinais degenerativas, como a degeneração macular e a retinite pigmentosa), doenças renais (tal como,

entre outras, disfunção renal), disfunção erétil e da bexiga (tal como, entre outras, doença crônica de obstrução da bexiga), disfunção erétil (tal como, entre outras, disfunção erétil relacionada a doenças da bexiga e disfunção erétil relacionada a diabetes), doença ou desordem neurológica ou do SNC (cérebro) (tal como, entre outras, Alzheimer, meningite e convulsões), hipertensão, doenças pulmonares (como, entre outras, asma, fibrose, pneumonia, fibrose cística e síndrome de deficiência respiratória), parto prematuro, câncer (como, entre outros, câncer no cérebro, mama, cólon, cabeça e pescoço, próstata, rim, pulmão, intestino, nervos, pele, pâncreas, fígado, útero, ovário, cérebro, glândula tireóide, leucemia, linfoma e melanoma), doenças ou desordens cardiovasculares ou vasculares (vasos sanguíneos, artérias) (como, entre outras, contração cerebrovascular, isquemia, reperfusão, hipoxia, desordem de circulação periférica, arterosclerose, trombose, aneurisma e hemorragia), doenças sanguíneas (como, entre outras, sepsia, eosinofilia, endotoxemia), doenças musculoesqueletais (como, entre outras, espasmo), doenças inflamatórias, infecções, alergia, doenças e desordens autoimunes, AIDS, doenças ósseas (como, entre outras, osteoporose), doenças inflamatórias, diabete (como, entre outras, hiperglicemia), obesidade e doenças pancreáticas.

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

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

Desordens neurológicas e do SNC: incluindo, entre outras, derrame, esclerose múltipla, lesão cerebral ou espinhal, doenças inflamatórias e desmielinizantes como a doença de Alzheimer, MS e dor

neuropática. Dessa forma, estes compostos são adequados para a prevenção da neurodegeneração e para a estimulação da neuroregeneração em diversas desordens neurológicas.

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

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

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

Portanto, a presente invenção tem relação com um método para o tratamento ou amenização da gravidade de uma doença ou condição selecionada dentre doenças cardiovasculares e vasculares, incluindo, entre outras, angina, vasoespasmo coronário, vasoespasmo cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão, hipertensão (pulmonar), arterosclerose, trombose (incluindo trombose profunda) e doenças relacionadas a plaquetas, derrame agudo, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca e remodelamento cardíaco; desordens neurológicas ou do SNC, incluindo, entre outras, derrame, esclerose múltipla, lesão cerebral ou espinhal, doenças inflamatórias ou desmielinizantes, como a doença de Alzheimer, dor neuropática ou MS; doenças proliferativas como o câncer, incluindo, entre outras, câncer de cérebro (gliomas), mama, cólon, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, melanoma, ovário, pâncreas, próstata, sarcoma ou tireóide; disfunção erétil; asma bronquial; osteoporose; doenças oculares como glaucoma, degeneração macular e retinopatia; doenças renais; AIDS; hipertensão,

parto prematuro; proliferação de células de músculo liso vascular; hipertrofia miocárdica; malignoma; lesões induzidas por isquemia/reperfusão; disfunção endotelial, doença de Crohn e colite; crescimento exagerado de neuritos; doença de Raynaud; hiperplasia prostática benigna e arteriosclerose, em que tal método inclui a administração a um paciente que precise de um composto ou composição segundo a presente invenção.

Para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser utilizados como uma base ou ácido livre, e/ou na forma de um sal com adição de base e/ou com adição de sal farmaceuticamente aceito (por exemplo, obtido com ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos e não tóxicos), na forma de um hidrato, solvato e/ou complexo, e/ou na forma de uma pró-droga ou pré-droga, como um éster. Conforme aqui utilizado e a menos que declarado em contrário, o termo "solvato" inclui qualquer combinação que possa ser formada por um composto desta invenção com um solvente inorgânico adequado (por exemplo, hidratos) ou um solvente orgânico, como, entre outros, álcoois, cetonas, ésteres e similares. Esses sais, hidratos, solvatos, etc., e a preparação deles será clara para um especialista na técnica; por exemplo, referência é feita aos sais, hidratos, solvatos, etc., descritos nos documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-6.372.733.

Os sais farmaceuticamente aceitos dos compostos desta invenção, por exemplo, na forma de produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo, incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário que são formados, por exemplo, por ácidos e bases orgânicos ou inorgânicos. Exemplos desses sais de adição ácida incluem o acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto,

hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, melato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, sucinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Sais base incluem sais de amônia, sais metálicos de álcali como sais de sódio e potássio, sais de metais terrosos alcalinos como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas como sais de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos como a arginina, lisina e assim por diante. Ademais, os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com tais agentes como alquil halóides, como o metil, etil, propil e cloreto butílico, brometos e iodetos; sulfatos dialquil como dimetil, dietil, dibutil; e sulfatos diamil, halóides de cadeia longa como cloretos, brometos e iodetos, de decil, lauril, miristil e estearil, halóides aralquil como benzil e fenetil-brometos e outros. Outros sais farmaceuticamente aceitos incluem o sal sulfato etanolato e sais sulfato.

Em geral, para uso farmacêutico, os compostos das invenções podem ser formulados como uma preparação farmacêutica que inclui, ao menos, um composto da invenção e, ao menos, um veículo, diluente, excipiente e/ou adjuvante farmaceuticamente aceitos, e opcionalmente um ou mais compostos adicionais farmaceuticamente ativos.

Por meio de exemplos não exaustivos, tal formulação pode ter uma forma adequada para administração oral, para administração parenteral (como por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea, ou infusão intravenosa), para administração tópica (incluindo ocular), para administração por inalação, por adesivos cutâneos, por implantes, supositórios, etc. Tais formatos de administração adequados – que podem ser sólidos, semi-sólidos ou líquidos, dependendo da forma de administração – bem como os métodos e veículos, diluentes e excipientes para uso na preparação deles, serão claras para um especialista na técnica. Novamente, referência é feita, por exemplo, aos documentos US-A-

6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 e US-A-6.372.733, bem como aos manuais padrão, como a mais recente edição do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Alguns exemplos preferíveis, mas não limitantes, de tais preparações incluem comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas, cremes, loções, cápsulas de gelatina duras e macias, supositórios, colírios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis (que são normalmente reconstituídos antes do uso) para administração como um bolo e/ou para administração contínua, podendo ser formulados como veículos, excipientes e diluentes adequados para tais formulações, como a lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta (alcatira), gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirolidona, polietileno glicol, celulose, água (estéril), metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio, óleos comestíveis, óleos vegetais, óleos minerais ou misturas adequadas destes. As formulações podem opcionalmente conter outras substâncias farmaceuticamente ativas (que podem ou não levar a um efeito sinergístico com os compostos da invenção) e outras substâncias que são normalmente utilizadas em formulações farmacêuticas, como agentes lubrificantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes dispersores, desintegrantes, agentes aglomerantes, enchedores, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes flavorizantes, reguladores de fluxo, agentes liberadores, etc. As composições podem também ser formuladas de modo a permitir uma liberação rápida, sustentada ou demorada dos compostos ativos nelas contidos, por exemplo, com o uso de liposomas ou matrizes poliméricas hidrofílicas baseadas em géis naturais ou polímeros sintéticos. Para melhorar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos de uma composição farmacêutica, de acordo com a invenção, pode ser vantajoso empregar-se α-, β- ou γ-ciclodextrinas

ou seus derivados. Ainda, co-solventes como álcoois podem melhorar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos. Na preparação de composições aquosas, a adição de sais dos compostos da invenção pode ser mais adequada, devido à sua maior solubilidade em água.

As ciclodextrinas adequadas são α-, β- ou γ-ciclodextrinas (CDs) ou éteres e seus éteres misturados, sendo que um ou mais dos grupos hidroxil das unidades anidroglicose da ciclodextrina são substituídos por alquil, particularmente metil, etil ou isopropil, como β-CD metilado randomicamente; hidroxialquil, particularmente hidroxietil, hidroxipropil ou hidroxibutil; carboxialquil, particularmente carboximetil ou carboxietil; alquilcarbonil, particularmente acetil; alcoxicarbonilalquil ou carboxialcoxialquil, particularmente carboximetoxipropil ou carboxietoxipropil; alkilcarboniloxialquil, particularmente 2-acetiloxipropil. Complexantes e/ou solubilizantes que merecem destaque especial são o β-CD, β-CD metilado randomicamente, 2,6-dimetil- β-CD, 2-hidroxietil- β-CD, 2-hidroxietil-γ-CD, 2-hidroxipropil- γ-CD e (2-carboximetoxi)propil- β-CD e, em particular, 2-hidroxipropil- β-CD (2-HP-β-CD). A expressão 'éter misturado' denota derivados de ciclodextrina em que ao menos dois grupos de hidroxil ciclodextrina são eterificados com diferentes grupos, como, por exemplo, hidroxipropil e hidroxietil. Uma maneira interessante de se formular os compostos em combinação com uma ciclodextrina ou um derivado dela foi descrita no documento EP-A-721.331. Embora as formulações lá descritas contenham ingredientes ativos antifúngicos, elas são igualmente interessantes para a formulação dos compostos. Tais formulações podem também ser tornadas mais palatáveis com a adição de edulcorantes e/ou sabores farmaceuticamente aceitos. Em particular, a presente invenção abrange uma composição farmacêutica que contém uma quantidade efetiva de um composto, de acordo com a invenção, com uma ciclodextrina farmaceuticamente aceitável. A presente invenção também abrange complexos de ciclodextrina que consistem de

um composto, segundo a invenção, e uma ciclodextrina.

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

Para o tratamento de dor, os compostos da invenção podem ser usados local ou sistematicamente, por exemplo, conforme descrito para os inibidores peptídicos de PKC em WO 03/089456 e 03/089457. Para a administração local, os compostos podem ser usados de maneira vantajosa na forma de spray, pomada ou adesivo transdérmico, ou outra forma adequada de administração tópica, transdérmica e/ou intradérmica; e para a administração sistêmica, os compostos da invenção podem ser administrados de forma vantajosa via oral.

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

Mais especificamente, as composições podem ser feitas em uma formulação farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente eficiente de partículas que consistem de uma dispersão sólida dos compostos da invenção e um ou mais polímeros solúveis em água farmaceuticamente aceitos.

A expressão "uma dispersão sólida" define um sistema em estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) que contém, pelo menos, dois componentes, sendo que um componente é disperso de maneira mais ou menos uniforme ao longo do outro componente ou componentes. Quanto tal dispersão dos componentes acontece de forma que o sistema é quimicamente e fisicamente uniforme ou homogêneo, ou consiste de uma fase, como definida em termodinâmica, essa dispersão

sólida é denominada "solução sólida". Soluções sólidas são sistemas físicos preferíveis porque seus componentes ficam normalmente biodisponíveis imediatamente aos organismos aos quais são administrados. A expressão "uma dispersão sólida" abrange também dispersões menos homogêneas do que soluções sólidas. Tais dispersões não são química e fisicamente uniformes, ou possuem mais do que uma fase.

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

Pode ser ainda mais conveniente formular os compostos na forma de nanopartículos que possuem um modificante superficial absorvido em suas superfícies em quantidade suficiente para manter um tamanho médio efetivo das partículas com menos de 1000 nm. Modificadores de superfície adequados podem ser preferivelmente selecionados dentre excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e surfatantes. Modificadores de superfície preferíveis incluem surfatantes não-iônicos e aniônicos.

Ainda, outra maneira interessante de se formular os compostos de acordo com a invenção envolve uma composição farmacêutica pela qual os compostos são incorporados em polímeros hidrofílicos, aplicando-se esta mistura como uma película de cobertura sobre vários pequenos glóbulos,

produzindo assim uma composição com boa biodisponibilidade que pode ser convenientemente fabricada, sendo também adequada para a preparação de formas de dosagem farmacêutica para administração oral. Tais glóbulos compreendem (a) um núcleo central esférico ou arredondado, (b) uma película de cobertura de um polímero hidrofílico com um agente antiretroviral, e (c) uma camada de polímero selante. Materiais adequados para o uso como núcleos nos glóbulos são diversos, contanto que tais materiais sejam farmaceuticamente aceitáveis e tenham dimensões e firmeza adequadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas, sacaretos e seus derivados.

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

As preparações farmacêuticas da invenção tem, preferivelmente, um formato de dosagem unitário, e podem ser embalados adequadamente, por exemplo, em uma caixa, *blister,* frasco, garrafa, sachê, ampola, ou em qualquer outro recipiente ou contêiner de dose única ou múltipla (que pode ser devidamente rotulado); opcionalmente, com um ou mais panfletos contendo as informações do produto e/ou instruções de uso. Em geral, tais dosagens únicas conterão entre 1 e 1000 mg, e geralmente entre 5 e 500 mg de, ao menos, um composto da invenção, por exemplo, cerca de 10, 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg por dosagem única.

Os compostos podem ser administrados de diversas maneiras, incluindo via oral, retal, ocular, transdérmica, subcutânea, intravenosa,

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

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

de tal composição.

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

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

Quando administradas por aerossol nasal ou inalação, essas combinações podem ser preparadas por técnicas bem conhecidas da formulação farmacêutica, podendo ser preparadas como soluções em salina, empregando álcool benzil ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluocarbonos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersores conhecidos da técnica. Formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou sprays

são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos da invenção ou seus sais toleráveis fisiologicamente em um solvente farmaceuticamente aceito, como o etanol ou a água, ou a mistura desses solventes. Se necessário, a formulação pode também conter outros auxiliares farmacêuticos, como surfatantes, emulsionantes e estabilizadores, bem como um propelente.

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

Quando administrados via retal na forma de supositórios, essas formulações podem ser preparadas misturando-se os compostos da invenção com um excipiente não irritante adequado, como manteiga de cacau, éster glicerídeo sintético ou polietileno glicol, que são sólidos em temperaturas comuns, mas liquefazem-se e/ou dissolvem-se na cavidade retal para liberar a droga.

As composições são valiosas no campo veterinário, que, para os presentes propósitos, não apenas inclui a prevenção e/ou tratamento de

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

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

EXEMPLOS

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

Sistema HPLC: Waters 2690 com detector de fotodiodo Waters 996; Coluna: C18; Gradiente: solvente A (H_2O/ácido fórmico 26,5 nM) 0%, para solvente B (CH_3CN/ácido fórmico 17 nM) 80% em 3 min. Fluxo: 2,75 ml/min.

Espectômetro de massa: Micromass Platform LC. Ionização: eletrospray (polaridade: negativa e positiva)

Espectros NMR foram determinados em um Varian Mercury 300 MHz NMR, utilizando-se o solvente indicado como referência interna. Os pontos de fusão foram determinados em um Büchi B-540 e são não-corrigidos. Todos os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente ou preparados da forma conhecida.

Técnicas extra analíticas (ou preparativas):

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

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

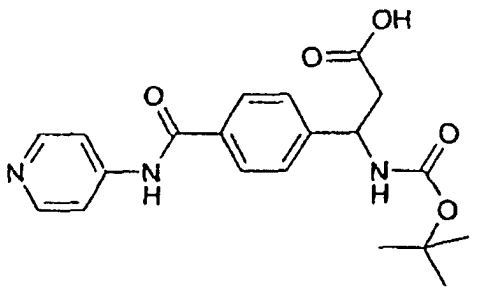
Eluente: mistura de solvente como etanol, 1-propanol, 2-propanol, metanol, butanol, pentano, hexano, heptano, cicloexano, diisopropiletiamina, trietilamina.

Fluxo: entre 1 e 50 ml/min.

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

Intermediários

Intermediário 1: ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico.



Ácido metil éster 4-(1-amino-2-carboxi-etil)-benzóico (2,465 g) foi suspenso em 100 ml de uma mistura de acetona / 1M Na_2CO_3 (9/1). BOC_2O (1,1 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Outros 2 equivalentes de BOC_2O foram adicionados e a

mistura de reação foi agitada por 2 horas. A acetona foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi acidificado (pH = 2) com 1M HCI. O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o ácido metil éster 4-(1-tert-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-benzóico como um pó branco (88% de rendimento).

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

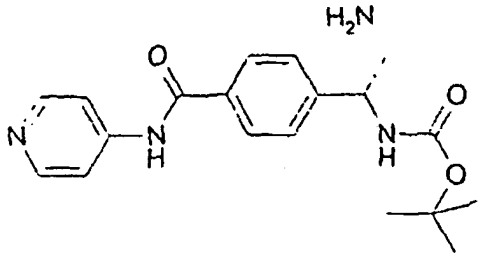
A uma solução de ácido metil éster 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico (2,13 g) em metanol (2,13 g) em metanol (0,25 M) foi [adicionado] 1M LiOH (5,6 ml). A mistura de reação foi agitada a 35°C por 6 horas. Outros 0,5 eq de LiOH foram adicionados e a mistura de reação foi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

A uma solução de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-1-tert-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico em DMF (0,25 M) foram adicionados

DIEA (5 eq.) e uma solução de TBTU/HOBt (1 eq / 0,2 eq.) 0,4M em DMF. Após 4 minutos de agitação, a 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 hora, antes da adição de 1 extra equivalente de DIEA e TBTU. Após um total de 3 horas de agitação, a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi levado a etil acetato e lavado com 1 M $NaHCO_3$, e então com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (AcOEt / ciclohexano ¼ a 4/1) para gerar ácido tert-butil éster 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico como um pó alaranjado pálido (95% de rendimento).

A uma solução de ácido tert-butil éster 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico (2,25 g) em THF (0,25 M) foi adicionado 1M LiOH (3 eq.). A mistura de reação foi agitada a 30°C por 20 [minutos]. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e então acidificada com 1 M HCI (pH = 5). A solução foi extraída com etil acetato (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (AcOEt / MeOH: 1/0 a 0/1) para gerar ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico como um pó branco (58% de rendimento). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1,33 ppm (s, 9H); 2,57-2,75 pprm (m, 2H); 4,93 ppm (m, 1H); 7,46 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,52 ppm (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,80 ppm (d, 2H, J = 6,5 Hz); 7,89 ppm (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,47 ppm (d, 2H, J = 6,5 Hz); 10,62 ppm (s, 1H).

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



A uma solução de cloridrato 2-amino-1-(4-bromo-fenil)etan-1-ona (10 g) em THF seco (200 ml) foram acrescentados DIEA (1 eq.) e benzilcloroformato (1,1 eq.). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi separado entre DCM (400 ml) e água (175 ml). A fase orgânica foi secada sob $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O resíduo foi secado para gerar o ácido benzil éster [2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico como um pó branco (84% de rendimento).

O ácido benzil éster [2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico (6,8 g) foi dissolvido em THF (52 ml) e água (8 ml). Acetato de potássio (1 eq.), 1,3-bis-difenilfosfinopropano (0,02 eq.) e $Pd(OAc)_2$ (0,04 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada sob 50 atm de monóxido de carbono a 150°C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e então filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com 0,1N HCI. A camada orgânica foi secada sob $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzóico como um pó alaranjado (94% de rendimento).

A uma solução do ácido 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzóico (2,6 g) em DCM (0,25 M) foram adicionados cloreto de oxalila (2,5 eq.) e algumas gotas de DMF. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e então evaporada para gerar o cloreto de 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzoila. A 4-aminopiridina (0,78 g, 1 eq.) foi dissolvida em acetonitrila (0,25 M) e DIEA (3 eq.) foi adicionado. A solução foi resfriada a 0°C (em um banho de gelo). O cloreto de 4-(2-benziloxicarbonilamino-acetil)-benzoila no mínimo de acetonitrila foi adicionado em gotas (sob nitrogênio). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM e extraído com 1N NaOH. A camada orgânica foi secada sob $MgSO_4$, filtrada, e o

solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM / MeOH 97/3 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster {2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico como um pó branco (37% de rendimento).

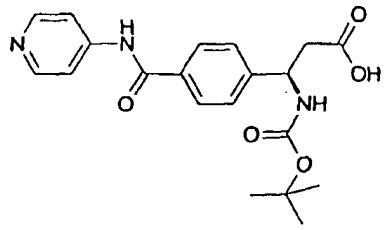
O ácido benzil éster {2-oxo-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (1,3 g) foi dissolvido em EtOH (0,25 M). DIEA (5 eq.) e cloridrato de hidroxilamina (5 eq.) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 12 horas e então resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi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

A oxima foi dissolvida em ácido acético (0,25 M), e então pó de zinco foi adicionado (10 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O zinco foi filtrado e lavado com água. O filtrado foi evaporado e o sólido resultante foi dissolvido em água. O pH foi levado a 14 (com NaOH) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido benzil éster {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico como um pó branco. A amina (1,2 g) foi dissolvida em acetonitrila (0,25 M) e então DIEA (3 eq.) e $(BOC)_20$ (1,1 eq.) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e, então, foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com 1N $NaHCO_3$. A camada orgânica foi secada sob $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (cicloexano / EtOAc, 20/80 10/90 e 0/100) para gerar o ácido tert-butil éster {2-benziloxicarbonilamino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (60% de rendimento).

A uma solução do ácido tert-butil éster {2-benziloxicarbonilamino-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (0,5 g) em EtOH / água (1 /

1) foram adicionados ácido acético (2 eq.) e Pd (10%, 500 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob hidrogênio (2 atm) por 1 hora. O paládio foi filtrado. O filtrado foi neutralizado com 1N NaOH e, então, evaporado. O resíduo foi dissolvido em água. O pH foi levado a 14 (com NaOH) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o composto do título como um pó branco (47% de rendimento).

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



A uma solução de ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiônico (5,3 g) em DCM (100 ml), foram adicionados TBTU (1 eq.) e HOBt (1 eq.). A mistura foi resfriada a 0°C e então DIEA (1,2 eq.) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 15 minutos. Foi adicionado metanol (20 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi evaporado, DCM (100 ml) foi adicionado, e a solução foi lavada com 1M $NaHCO_3$ (2 x 100 ml), 20% $KHSO_4$ (2 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada, gerando o ácido metil éster (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiônico (99% de rendimento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1,34 ppm (s, 9H); 2,70 ppm (m, 2H); 3,53 ppm (s, 3H); 4,85 ppm (m, 1H); 7,24 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,49 ppm (m, 3H).

A uma solução de ácido metil éster (R)-3-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-propiônico (5,2 g) em uma mistura de THF (65 ml) e água (10 ml) foram adicionados sucessivamente acetato de potássio (1 eq.), acetato de paládio (0,04 eq.) e DPPP (0,02 eq.). A mistura de reação foi

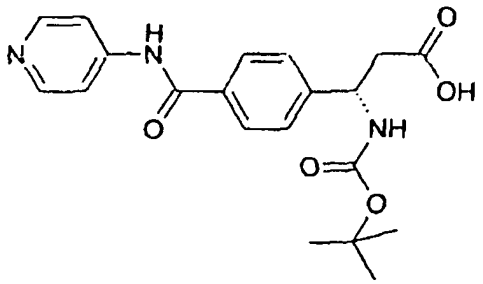
agitada a 150°C sob 50 atm de monóxido de carbono por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e então filtrada. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM / MeOH, 100/0 a 95/5). Obteve-se ácido 4-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-2-metoxicarbonil-etil)-benzóico como um pó branco (53% de rendimento).

A uma solução de ácido 4-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-2-metoxicarbonil-etil)-benzóico (2,4 g) em DMF (25 ml) foram adicionados TBTU (1,3 eq.), HOBt (0,2 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e a 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O DMF foi evaporado e água foi adicionada ao resíduo. O produto foi extraído com EtOAc (150 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), secada sobre $MgSO_4$ e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (EtOAc), gerando o ácido metil éster (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico como um pó branco (67% de rendimento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1,34 ppm (s, 9H); 2,75 ppm (m, 2H); 3,55 ppm (s, 3H); 4,97 ppm (m, 1H); 7,46 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,58 ppm (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,76 ppm (d, 2H, J = 5,1 Hz); 7,88 ppm (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,46 ppm (d, 2H, J = 5,1 Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

A uma suspensão de ácido metil éster (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propiônico (1,9 g) em 1,4-dioxano (35 ml) foi adicionado 1N LiOH (1,1 eq. de LiOH). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e a 4°C durante a noite. O pH foi ajustado a 7 com a adição de 1N HCl (4,5 ml). A solução foi liofilizada sem maior trabalho (o produto do título estava em mistura com sais que podiam ser removidos na próxima etapa). O composto do título foi obtido como um pó branco (rendimento não determinado). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6):

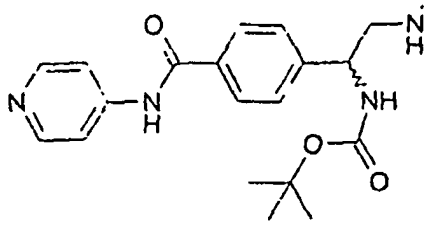
1,34 ppm (s, 9H); 2,62 ppm (m, 2H); 4,91 ppm (m, 1H); 7,45 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,58 ppm (d, 1H, J = 9,7 Hz); 7,76 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 7,88 ppm (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,45 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

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



O composto do título foi preparado de acordo com o protocolo descrito para o Intermediário 3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1,34 ppm (s, 9H); 2,62 ppm (m, 2H); 4,91 ppm (m, 1H); 7,45 ppm (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,58 ppm (d, 1H, J = 9,7 Hz); 7,76 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 7,88 ppm (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,45 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 10,55 ppm (s, 1H).

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



A uma solução de ácido metil éster 4-acetil-benzóico (345,7 g, 1,94 mmol, 1 eq.) em clorofórmio (1700 ml) foi adicionado bromina em gotas (100 ml, 310 g, 1,94 mmol, 1 eq.) em clorofórmio (3100 ml) com agitação em temperatura ambiente. Durante a adição da bromina, a reação demonstrou uma exoterma de 10°C. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água gelada (1000 ml) e $Na_2S_2O_3$ (700 ml) e extraída com DCM (3 x 1200 ml). A camada orgânica foi lavada com água (4500 ml), secada sobre $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-(2-bromo-acetil)-benzóico (527,2 g). O resíduo cru foi

recristalizado do metanol (2500 ml) para gerar 334 g (67% de rendimento).

A uma solução agitada de bromocetona (590,5 g) em MeOH (5900 ml) a 0°C foi adicionado $NaBH_4$ (91,2 g) em porções. A reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente e agitada por 1 hora, após o que a análise TLC indicou a formação do bromo álcool. K_2CO_3 (318 g) foi adicionado ao mesmo frasco e a mistura de reação foi agitada ao longo do fim de semana. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água (3000 ml) foi adicionada e a mistura extraída com Et_2O (3 x 5000 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (2 x 5000 ml), secados sobre $MgSO_4$ e concentrados *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-oxiranil-benzóico como um sólido alaranjado, 405,8 g (99% de rendimento).

O ácido metil éster 4-oxiranil-benzóico (405 g) foi dissolvido em metilamina 33 wt% em EtOH e agitado durante a noite. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água foi adicionada e a mistura extraída com EtOAc (4 x 500 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 x 500 ml), secados sobre $MgSO_4$ e concentrados *in vacuo* para gerar 495 g de ácido metil éster 4-(1-hidroxi-2-metilamino-etil)-benzóico.

O álcool amina (412,3 g) foi dissolvido em THF (6000 ml) e $NaHCO_3$ (336 g, 2 eq.) foi adicionado com agitação. A solução foi resfriada a 0-5°C e cloroformato de benzila (416 ml, 1,5 equiv.) em THF (6000 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada a 0-5°C por 1 hora e deixada para atingir a temperatura ambiente durante a noite. A análise TLC indicou que a reação estava completa. Água (9000 ml) foi adicionada e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 5000 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas *in vacuo* para gerar um produto cru, 760,7 g. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna para gerar o ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-hidroxi-etil]-benzóico (137 g, 20% de rendimento a partir da bromocetona).

A uma solução do álcool anterior (137 g, 0,4 mol) em DCM (1400 ml) foi adicionada trietilamina (123 ml, 0,88 mol, 2,2 eq.) e a reação foi resfriada a <5°C. Cloreto de mesilato (48 ml, 0,6 mol, 1,5 eq.) foi adicionado em gotas e, após a adição completa, a mistura de reação foi deixada para aquecer-se à temperatura ambiente. Após 1 hora, a análise LC indicou que a reação estava completa. A camada DCM foi lavada com H_2O (1400 ml), 1M HCI (1400 ml) e H_2O (1400 ml). A camada DCM foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-metanosulfoniloxi-etil]-benzóico (166,7 g, 99% de rendimento).

A um frasco de 2000 ml foram adicionados o produto mesilatado anterior (166,7 g, 0,4 mol) e DMF (1700 ml). NaN_3 (25,7 g, 0,4 mol, 1 eq.) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi aquecida a 50°C e agitada por 14 horas. A análise LC indicou que a reação estava completa. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e Ph_3P (105 g, 0,4 mol, 1 eq.) e H_2O (105 ml) foram adicionados. A reação foi agitada por 2 horas e a análise LC indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada *in vitro* para gerar o ácido metil éster 4-[1-amino-2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-etil]-benzóico como um sólido pegajoso (351,8 g) que foi utilizado sem purificação posterior.

A amina (351,8 g, carga ativa 135 g, 0,39 mol) foi dissolvida em uma mistura de 1:1 de solução de acetona/1M Na_2CO_3 (5000 ml). Anidrido de boc (197 ml, 0,86 mol, 2,2 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A análise LC indicou que a reação estava completa. A acetona foi removida *in vacuo* e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 2000 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3000 ml), secados sobre $MgSO_4$ e concentrados *in vacuo*. O ácido metil éster 4-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-tert-butoxicarbonilamino-etil]-benzóico foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (21% de rendimento a partir do álcool

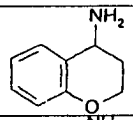
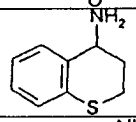
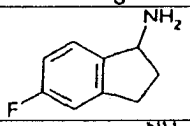
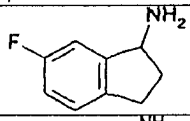
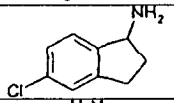
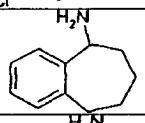
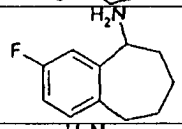
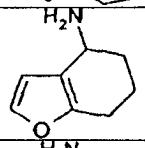
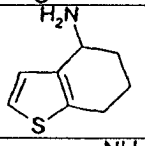
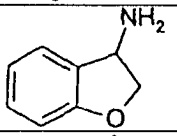
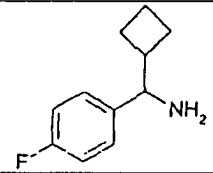
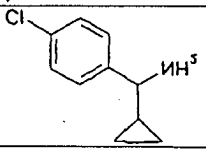
amina protegido por CBz).

A uma solução do éster anterior (35,9 g) em MeOH (1500 ml) foi adicionada uma solução de 1M NaOH (700 ml) lentamente. A mistura de reação foi agitada por 4 horas, após o que a reação estava completa. O metanol foi removido *in vacuo*, a camada aquosa foi acidificada a um pH de 5-6 utilizando-se 0,5M HCI (1400 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 1500 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar o ácido benzóico correspondente (100% de rendimento).

A uma solução do ácido (34,76 g, 0,081 mol) em DMF (1000 ml) foram adicionados DIEA (42 ml, 0,243 mol, 3 equiv.), HBTU (40 g, 0,1053 mol, 1,3 equiv.), HOBt (3,2 g, 0,0243 mol, 0,3 equiv.) e 4-aminopiridina (9,15 g, 0,0972 mol, 1,2 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A análise TLC indicou que a reação estava completa. DMF foi evaporado e o resíduo levado a EtOAc (2500 ml) e 1M Na_2CO_3 (2500 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2500 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (5000 ml), secada sobre $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo*. O ácido tert-butil éster {2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (85% de rendimento).

O composto anterior (34,7 g) foi dissolvido em MeOH (250 ml) e transferido a um recipiente hidrogenador Parr de 300 ml. O recipiente foi purgado com N_2 e adicionou-se Pd/C a 10% (catalisador úmido) (20 g). A reação foi purgada com hidrogênio e agitada por 5 horas a uma pressão de 5 bar de hidrogênio. A análise TLC indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (100 g) e o bolo do filtro foi lavado com MeOH (750 ml). A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo cru foi purificado por cromatografia flash em sílica gel para gerar o composto do título (67% de rendimento).

Os Intermediários 8 a 19 mostrados de acordo com a Tabela A foram sintetizados utilizando procedimentos conhecidos como sal de ácido clorídrico. É feita referência ao WO 03/045924.

TABELA A		
Nome	**Intermediário**	**Estrutura**
Croman-4-ilamina	8	
Tiocroman-4-ilamina	9	
5-fluoro-indan-1-ilamina	10	
6-fluoro-indan-1-ilamina	11	
5-cloro-indan-1-ilamina	12	
6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloepten-5-ilamina	13	
3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptén-5-ilamina	14	
4,5,6,7-tetraidro-benzofuran-4-ilamina	15	
4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-4-ilamina	16	
2,3-diidro-benzofuran-3-ilamina	17	
C-ciclobutil-C-(4-fluorofenil)-metilamina	18	
C-(4-cloro-fenil)-C-ciclopropil-metilamina	19	

Os intermediários de 20 a 41 mostrados na Tabela B foram sintetizados com o uso de procedimentos conhecidos. Referência é feita a Peretto *et al., Med. Chem.*, **2005**, *48*, p5705; Butler and Pollatz, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, p1308, e Yamashita *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, p2843.

Tabela B

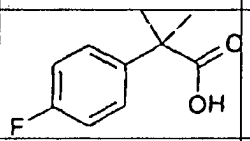
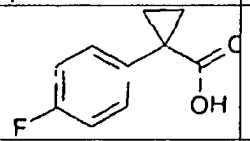
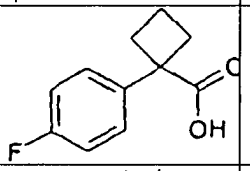
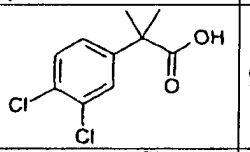
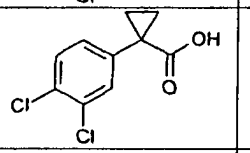
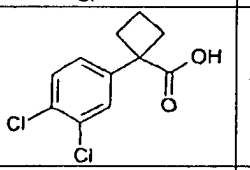
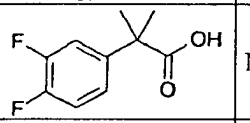
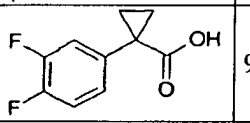
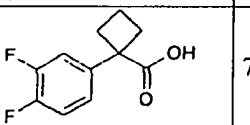
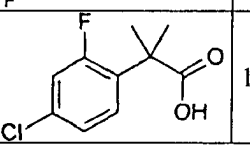
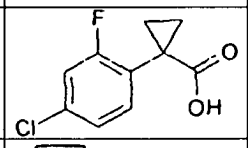
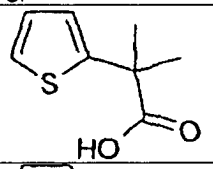
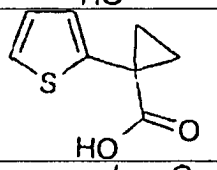
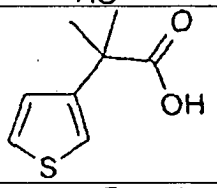
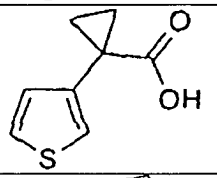
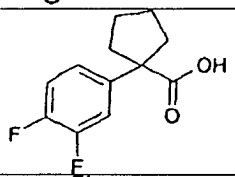
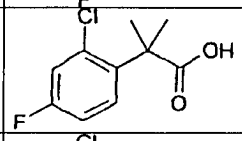
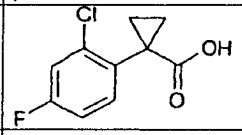
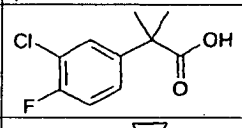
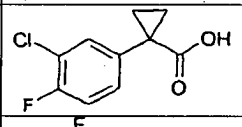
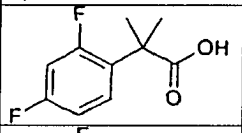
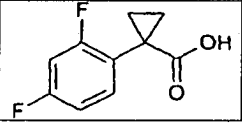
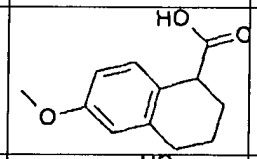
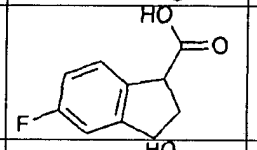
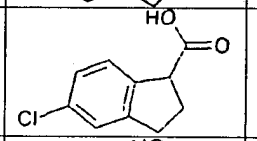
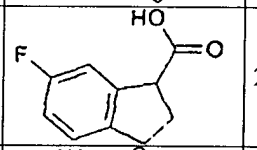
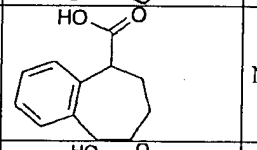
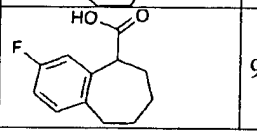
Nome	Interme-diário	Estrutura	Ponto de Fusão
Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propiônico	20		90,0 – 92,1°C
Ácido 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	21		129,9 – 132,2°C
Ácido 1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutanocarboxílico	22		82,8 – 83,6°C
Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propiônico	23		91,6 – 94,2°C
Ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	24		147,0 – 147,2 °C
Ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclobutanocarboxílico	25		117,2 – 119,0°C
Ácido 2-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propiônico	26		Não determinado
Ácido 1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	27		94,0 – 98,6°C
Ácido 1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclobutanocarboxílico	28		71,0 – 72,5°C
Ácido 2-(40cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-propiônico	29		136,4 – 138,0°C

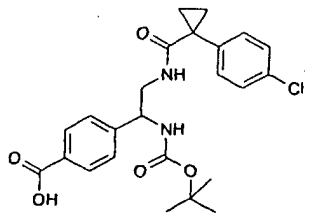
Tabela B (continuação)			
Nome	**Interme-diário**	**Estrutura**	**Ponto de Fusão**
Ácido 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	30		151,1 – 153,3°C
Ácido 2-metil-2-tiofen-2-il-propiônico	31		79,8 – 80,7°C
Ácido 1-tiofen-2-il-ciclopropanocarboxílico	32		130,9 – 132,6°C
Ácido 2-metil-2-tiofen-3-il-propiônico	33		72,5 – 73,9°C
Ácido 1-tiofen-3-il-ciclopropanocarboxílico	34		134,7 – 136,9°C
Ácido 1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	35		130,5 – 134,3°C
Ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiônico	36		Não determinado
Ácido 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	37		97,7 – 98,9°C
Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiônico	38		Não determinado
Ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	39		Não determinado
Ácido 2-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propiônico	40		Não determinado
Ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	41		Não determinado

Os Intermediários de 42 a 47 mostrados na Tabela C foram sintetizados com o uso de procedimentos conhecidos. Referência é feita a Aono *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *25*, p1153; Oldenziel *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*(19), p3114; Yoneda *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, p607; patentes US0430919 e US05294635.

TABELA C

Nome	Interme-diário	Estrutura	Ponto de Fusão
Ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico	42		Não determinado
Ácido 5-fluoro-indan-1-carboxílico	43		86,6 – 88,0°C
Ácido 5-cloro-indan-1-carboxílico	44		162,8 – 165,8°C
Ácido 6-fluoro-indan-1-carboxílico	45		211,1 – 212,6°C
Ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloepten-5-carboxílico	46		Não determinado
Ácido 3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-5-carboxílico	47		98,9 – 100,2°C

Intermediário 48: ácido 4-(1-tert-butoxicarbonilamino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-benzóico



A uma solução de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (3,9 g) em DMF (0,25 M) foram sucessivamente adicionados HOBt (0,3 eq.), TBTU (1,3 eq.) e DIEA (4 eq.). A solução foi agitada por 10 minutos em

temperatura ambiente. O sal ácido 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona hidroclórico (1 eq.) foi então adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi levado a EtOAc e extraído com 1M NaHCO3. A camada orgânica foi lavada com 0,1 N HCI, secada sobre $MgSO_4$ e finalmente evaporada para gerar o ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico [2-(4-bromo-fenil)-oxo-etil]-amida como um pó amarelo (90% de rendimento).

O ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico [2-(4-bromo-fenil)-oxo-etil]-amida (7 g) foi dissolvido em THF (52 ml) e água (8 ml). Acetato de potássio (1 eq.), 1,3-bis-difenilfosfinopropano (0,02 eq.) e $Pd(Oac)_2$ (0,04 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada sob 50 atm de monóxido de carbono a 150°C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e então filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com 0,1N HCI. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido 4-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-acetil)-benzóico como um pó alaranjado (100% de aproveitamento).

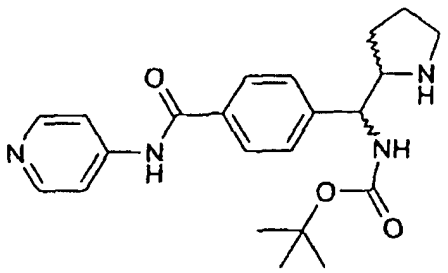
A uma solução do intermediário anterior (6,4 g) em MeOH (0,25 M), a 0°C, foi adicionado cloreto de oxalila em gotas (10 eq.). Após a adição, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então evaporada para gerar o ácido metil éster 4-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-acetil)-benzóico (100% de rendimento).

O ácido metil éster 4-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-1-hidroxiimino-etil)-benzóico foi preparado com o uso do procedimento descrito para o Intermediário 2 (50% de rendimento, pó branco). A oxima foi então reduzida com o uso do procedimento descrito para o Intermediário 2, gerando o ácido metil éster 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-benzóico (93% de rendimento). O ácido metil éster 4-(1-*tert*-butoxicarbonilamino -2 -{[1 -(4-cloro-fenil) -

ciclopropanocarbonil] -amino} -etil)-benzóico foi preparado com o uso do procedimento descrito para o intermediário 2 (100% de rendimento, pó branco).

O ácido metil éster 4-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-benzóico (3,7 g) foi suspenso em MeOH (1 V) e 1N NaOH (1 V) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 hora. A solução foi concentrada e então acidificada com 1N HCI. O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para gerar o ácido 4- (1- *tert*- butoxicarbonilamino- 2- {[1-(4- cloro- fenil)- ciclopropanocarbonil]- amino}- etil)- benzóico como um pó branco (83% de rendimento).

Intermediário 49: Ácido tert-butil éster {[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-pirrolidin-2-il-metil}-carbâmico.



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

Uma solução de 4-iodobenzoato de metila (1 eq.) em THF seco (40 ml) foi resfriada a –78°C. Cloreto de magnésio isopropil foi adicionado em gotas, seguido da adição de THF (15 ml) que dissolveu todo o precipitado. A mistura de reação foi agitada a –78°C por 30 minutos. Uma solução de CuCN.2LiCl em THF seco (1 molar, 33,6 ml) foi adicionada e a mistura de

reação foi agitada por mais 15 minutos. Uma solução fresca de cloreto de acila Z-L-prolina em THF (40 ml) foi adicionada em gotas. A mistura de reação foi agitada a –78°C por 5 minutos, e então agitada por 55 minutos, permitindo a volta à temperatura ambiente. Uma solução saturada de NH4Cl foi adicionada. A mistura de reação foi então extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de amônia e então com água, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM/pentano 1/1 a 2/3) para gerar o ácido benzil éster 2-(4-metoxicarbonil-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico como um óleo (57% de rendimento).

A uma solução do éster em MeOH (0,25M) foi adicionado 1M LiOH (1,1 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. O solvente foi evaporado e a mistura de reação foi acidificada com 1M HCI, e então extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-(4-carboxi-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico como um pó branco (80% de rendimento).

A uma solução do ácido em DMF (0,25) foram adicionados sucessivamente TBTU (1,3 eq.), HOBt (0,3 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada por 5 minutos e então 4-aminopiridina (1 eq.) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo foi vertido em água e extraído com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de $NaHCO_3$ e então com água, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-benzoil]-pirrolidina-1-carboxílico como um pó branco (88% de rendimento).

A uma solução da cetona em EtOH (0,25 M) foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (2 eq.), seguido pela adição de DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi

purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM/MeOH 99/1 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster 2-{hidroxiimino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como uma espuma amarela pálida (82% de rendimento).

A uma solução da oxima (1 eq.) em ácido acético (0,25 M) foi adicionado pó de zinco (8,5 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada. O zinco foi lavado com AcOH e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi acidificado com 1M HCl e lavado com etil acetato. A camada aquosa foi baseificada com 2M NaOH e extraída com etil acetato (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para gerar o ácido benzil éster 2-{amino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como uma espuma branca (29% de rendimento), que foi utilizado sem purificação posterior.

A uma solução da amina em DCM foi adicionado di-tert-butil dicarbonato em DCM, em gotas, em temperatura ambiente, com agitação forte. Após o material inicial ter desaparecido (15 minutos), água foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos. A camada orgânica foi separada, então lavada com água, secada sobre $MgSO_4$ e finalmente evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM/MeOH 99/1 a 95/5) para gerar o ácido benzil éster 2-{*tert*-butoxicarbonilamino-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico como um pó branco (64% de rendimento).

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

Os Intermediários de 50 a 73 mostrados na Tabela D foram sintetizados com o uso de procedimentos conhecidos. Referência é feita a Lebel *et al. Org Lett.*, **2005**, *17*(9), 4107, por exemplo.

TABELA D

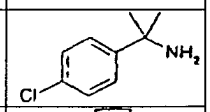
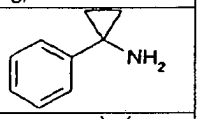
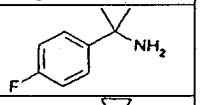
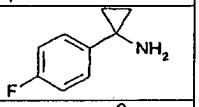
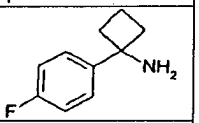
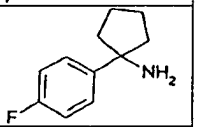
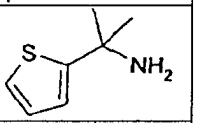
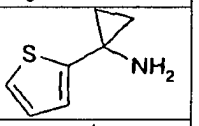
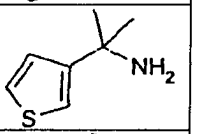
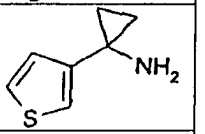
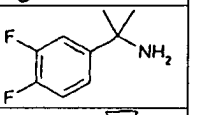
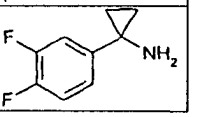
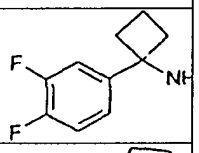
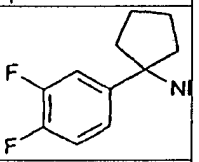
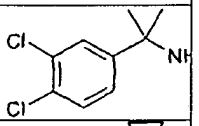
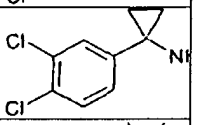
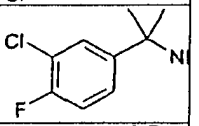
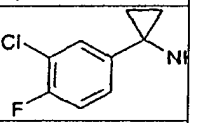
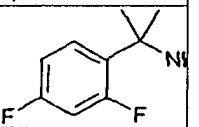
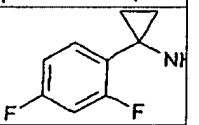
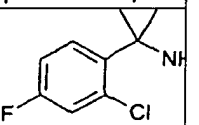
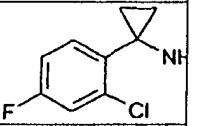
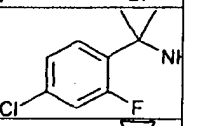
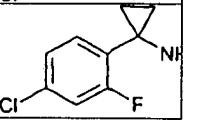
Nome	Intermediário	Estrutura
1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilamina	50	
1-fenil-ciclopropilamina	51	
1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina	52	
1-(4-fluoro-fenil-ciclopropilamina	53	
1-(4-fluoro-fenil-ciclobutilamina	54	
1-(4-fluoro-fenil-ciclopentilamina	55	
1-metil-1-tiofen-2-il-etilamina	56	
1-tiofen-2-il-ciclopropilamina	57	
1-metil-1-tiofen-3-il-etilamina	58	
1-tiofen-3-il-ciclopropilamina	59	
1-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-etilamina	60	
1-(3,4-difluoro-fenil-ciclopropilamina	61	

TABELA D (continuação)		
Nome	**Intermediário**	**Estrutura**
1-(3,4-difluoro-fenil-ciclobutilamina	62	
1-(3,4-difluoro-fenil-ciclopentilamina	63	
1-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-etilamina	64	
1-(3,4-dicloro-fenil-ciclopropilamina	65	
1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina	66	
1-(3-cloro-4-fluoro-fenil-ciclopropilamina	67	
1-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-etilamina	68	
1-(2,4-difluoro-fenil-ciclopropilamina	69	
1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina	70	
1-(2-cloro-4-fluoro-fenil-ciclopropilamina	71	
1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina	72	
1-(4-cloro-2-fluoro-fenil-ciclopropilamina	73	

Procedimentos gerais:

Protocolo A

A uma solução da amina correspondente (5,25 μmol) em DMF (0,1 M) em neutralidade (com DIEA, se necessário) foi adicionada uma solução do isocianato ou isotiocianato correspondente (1 eq.) em THF seco. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 a 8 horas, e então evaporada.

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

Protocolo B

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

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

Protocolo C

A uma solução do ácido carboxílico correspondente (1 eq.) em DMF (0,25 M) com DIEA (3 eq.) foi adicionado TBTU (1,3 eq.) e HOBt (0,3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 a

10 minutos e a amina correspondente (1 eq.) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas a 3 dias. O solvente foi evaporado. O resíduo foi particionado entre EtOAc e 2N Na_2CO_3 (ou 1N NaOH). O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada.

Protocolo alternativo: A uma solução do ácido carboxílico correspondente (1 eq.) em uma mistura DMF/DCM (0,25 M) foram adicionados sucessivamente DCC (1 eq.), HOBt (1 eq.) e DIEA (3 eq.). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos antes da adição da amina correspondente (1 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas a 3 dias. O solvente foi evaporado. O resíduo foi particionado entre DCM e água. O produto foi extraído com DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com 2N Na_2CO_3 (ou 1N NaOH), salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada.

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

Protocolo D

Os compostos 648, 647, 646, 650, 651, 653, 654 e 655 podem ser feitos seguindo-se o esquema geral abaixo (síntese do Composto 648 como exemplo):

1*H*-Pirrolo[2,3-b]piridina (10 g) foi dissolvida em DME/heptano ((1:2), 200 ml). A mistura de reação foi resfriada a 0°C e adicionou-se mCPBA (2,1 eq.) lentamente. A mistura de reação tornou-se amarela e formou-se um precipitado. Uma mistura de DME-heptano (1:2) (50 ml) foi adicionada e a pasta foi agitada a temperatura ambiente por 6,5 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com DME-heptano (1:2). A pasta do sal de azaindola N-oxida em água (100 ml) foi tratada com K_2CO_3 30% (em

massa) para elevar o pH a cerca de 9,5-10,5. Primeiro, formou-se uma solução escura. A pasta foi resfriada a 0 a 5°C por 16 horas e então filtrada para se recuperar o precipitado. O precipitado foi lavado com água adicional e então secado para gerar 1-*H*-pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido como um pó rosado (70% de rendimento).

1-*H*-pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido (3,67 g) e brometo de tetrametilamônio (1,5 eq.) foram colocados em DMF (15 ml). A mistura foi resfriada a 0°C e anidreto metanosulfônico (2 eq.) foi adicionado em porções. A suspensão foi deixada para atingir a temperatura ambiente e agitada por 5,5 horas. A mistura de reação foi então vertida em água (70 ml) e neutralizada com 4M NaOH. Água (60 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com DCM, lavado com água, secado sobre $MgSO_4$, e filtrado. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (DCM a DCM/MeOH 9:1) para gerar a 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como um óleo amarelo (21% de rendimento).

Um frasco recebeu 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,5 g) e THF seco (12 ml). A mistura foi resfriada a 0°C e hidreto de sódio (418 mg, 60% dispersão em óleo mineral) foi adicionado em porções. Após 15 minutos, cloro-triisopropilsilano (0,75 eq.) foi adicionado e o frasco foi vedado e aquecido a 80°C por 3,5 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, neutralizada com uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com hexanos. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentrada a vácuo. A filtragem através de uma pequena coluna com sílica gel (eluente: 100% hexanos) gerou a 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina como um óleo incolor (15% de rendimento).

Um frasco com dois gargalos e de fundo arredondado foi secado com fluxo de nitrogênio. O frasco recebeu 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (140 mg) e THF seco (3 ml). A mistura foi resfriada a –85°C e uma solução de *tert*-butil lítio (1,5 M em pentano, 1,6

eq.) foi adicionada em gotas. Após 15 minutos (cor amarelada), iodo (1 eq.) em THF (2 ml) foi adicionado. Após 50 minutos, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e a mistura foi deixada para atingir a temperatura ambiente. O produto foi extraído com etil acetato (x 3), lavado com uma solução de $Na_2S_2O_3$ e água, e então secada sobre $MgSO_4$. O solvente foi evaporado para produzir uma mistura de iodeto e composto desbrominado (4:1). A 4-iodo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina foi purificada por cromatografia flash em sílica gel (hexano 100%) para gerar um óleo incolor (46% de rendimento).

Um recipiente de reação recebeu 4-iodo-1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (75 mg), 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-acetil}-benzamida (1,2 eq.), CuI (0,5 eq.), N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (0,25 eq.) e Cs_2CO_3 (1 eq.). Então, dioxano seco (2 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 120°C por 3,5 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de um plugue de sílica gel (que causou uma desproteção TIPS parcial). A mistura de 4-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-N-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3b]piridin-4-il)-benzamida e 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-acetil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida foi purificada por cromatografia flash (DCM a DCM/EtOAc 4:1) para gerar um óleo amarelado (50% de rendimento, mistura 4:1).

A uma solução da mistura anterior (protegida/desprotegida –4:1) em etanol (2 ml) foram adicionados hidroxilamina (2 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 1 dia. Hidroxilamina (10 mg) e DIEA (35 µL) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por mais 1 dia. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o etanol foi evaporado. O resíduo foi extraído com etil acetato, lavado com água, secado sobre $MgSO_4$, e filtrado. O filtrado foi evaporado para gerar uma mistura de 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-1-[hidroxiimino]-etil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)- benzamida

protegida e desprotegida (3:2, 100% de rendimento).

A uma solução da oxima anterior (mistura) em AcOH (1,5 ml) foi adicionado Zn e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. LCMS indicou uma desproteção limpa do grupo TIPS. O Zn (20 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por mais 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada. O sólido foi lavado com AcOH e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi baseificado com 1M NaOH até o pH~10, extraído com etil acetato, lavado com água, secado sobre $MgSO_4$, e filtrado. O filtrado foi evaporado para gerar uma amina livre (26 mg, 81% de pureza). Sal de amina HCl foi extraído da camada orgânica com 2M HCl para gerar o composto do título como um pó branco (35% de rendimento).

Atividade biológica

Demonstrou-se que a PKC epsilon exerce um papel em doenças metabólicas como a diabetes tipo I e tipo II, bem como em doenças inflamatórias e na regulação do sistema imune e/ou da resposta imune e/ou da resposta inflamatória em mamíferos.

A PKC epsilon exerce um papel na expressão da citoquina mediada pelo receptor *Toll-like* (TLR 4) em macrófagos e células dendríticas. O inibidores da PKC epsilon afetam a expressão de citoquinas inflamatórias, incluindo a TNFα, IL-1 e IL-6 (mas não a IL-10) de macrófagos e a secreção IL-12 de células dendríticas.

A inibição da PKC teta afeta a ativação da NF-AT em células T ativadas por CD3/CD28, resultando na redução da secreção de IL-2.

Os compostos da invenção atuam como inibidores das quinases AGC e, em particular, como inibidores de isoenzimas PKC e como inibidores da ROCK.

Os presentes compostos são inibidores da PKC epsilon e PKC teta para tratar uma variedade de doenças inflamatórias e auto-imunes.

Os compostos da invenção demonstram boa biodisponibilidade

oral.

Os compostos da invenção são muito potentes com uma gama de seletividade para essas PKCs, e com seletividade de destaque contra outras quinases. Essas moléculas parecidas com drogas demonstram boa especificidade e boas propriedades PK.

Os compostos modulam a secreção de citoquinas inflamatórias, por exemplo, demonstrando a eficiência *in vivo* da liberação de TNFα induzida por LPS. Essas moléculas são também testadas em modelos *in vivo*, por exemplo, RA, inflamação e doenças auto-imunes.

As propriedades vantajosas dos compostos são:

- candidatos nanomolares (nM) com propriedades fisicoquímicas parecidas às das drogas;
- potência *in vivo*: candidatos demonstrando valores IC50 em baixas gamas nanomolares, por exemplo, abaixo de 30 nM;
- muito mais ativos do que os derivados BIM mais potentes, porém não seletivos (por exemplo, 10 a 50 vezes mais);
- altamente seletivos (por exemplo, 10x, 20x, 30x, 50x a 100x) em comparação às isozimas PKC clássicas e atípicas;
- altamente seletivos (por exemplo, cerca de 10x, 20x, 30x) em comparação a quinases da família AGC e outras quinases;
- IC50 em gama micromolar ou nanomolar em vários ensaios celulares, por exemplo, IC50 com potência de 200 nM em ensaio celular;
- estabilidades metabólicas muito favoráveis em taxas de isenção *in vivo* (por exemplo, disponibilidade para > 2h, > 4h, > 6h);
- boa biodisponibilidade oral *in vivo* (por exemplo, >10%, >20%);
- perfil tox limpo *in vitro* e bem tolerado por via oral; e
- atividade *in vivo* comprovada na liberação de TNFα induzida por LPS.

Ensaio bioquímico para a PKC epsilon.

Os compostos foram testados quanto à inibição da PKC epsilon.

Os ensaios de inibição foram realizados com o ensaio de polarização de fluorescência (FP), utilizando-se um Kit de Ensaio Protein Kinase C, Vermelho, comercialmente disponível pela Invitrogen (número de identificação do produto P2941), essencialmente de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. O substrato utilizado foi RFARKGSLRQKNV (M_w 1561), também obtido da Invitrogen (número de identificação do produto P2760). A isozima PKC epsilon foi também obtida da Invitrogen (número de identificação do produto P2282).

Em resumo, o composto da invenção foi examinado nas cavidades de uma placa de 384 cavidades quanto à inibição de cada uma das isozimas em concentrações que variaram de 100 μM a 2 pM, utilizando-se uma diluição em 2 (ou 3) etapas. A staurosporina foi utilizada como controle positivo (2 μM).

Para se realizar o ensaio, 2 μl de uma solução do composto a ser testado em DMSO (em cada concentração) foi adicionada a 6 μl de uma solução da enzima em 10 mM HEPES, 5 mM ditiotreitol, Triton X-100 0,1%, pH 7,4. A concentração final das enzimas foi 10 ng/ml.

Após a incubação por 30 minutos em temperatura ambiente, adicionou-se 4 μl de uma mistura de ATP e do substrato de proteína em 60 mM HEPES (pH 7,4), 15 mM $MgCl_2$, 0,3 mM $CaCl_2$, 0,06% NP40. A concentração final da ATP foi 2,5 μM e a concentração final do substrato de proteína foi 1 μM.

Após a incubação por 80 minutos em temperatura ambiente, adicionou-se 3 μl de uma solução misturada de 500 mM EDTA (solução interruptora) e o Corante Vermelho PKC baseado em Rodamina (do Kit de Ensaio Protein Kinase C) em um *buffer* BGG/fosfato (pH 7,4) com NaN_3 0,02% e 0,1% Triton X-100, e 5 μl de um anticorpo anti-fosfoserina (também do Kit de Ensaio Protein Kinase C) em um *buffer* BGG/fosfato (pH 7,4) com NaN_3 0,02%.

A mistura assim obtida (volume total: 20 µl) foi incubada por 60 minutos em temperatura ambiente, após o que a polarização de fluorescência foi medida utilizando-se um leitor de placa automatizado (Perkin Elmer, Modelo Envision 2100-0010 HTS) com filtros FP para rodamina: filtro de excitação FITC FP 531 e filtros de emissão FITC FP P-pol 595 e FITC FP S-pol 595 (Perkin-Elmer). Os resultados foram aplicados a uma curva utilizando-se o algoritmo XL-Fit e valores IC_{50} foram calculados para cada curva aplicada, novamente utilizando-se o algoritmo XL-Fit. O valor IC_{50} para o composto de referência (Y-27632) foi 1 µM para a PKC epsilon.

Ensaio bioquímico para a PKC teta.

Os compostos foram testados quanto à inibição da PKC teta.

Os ensaios de inibição foram realizados com o ensaio de polarização de fluorescência (FP), utilizando-se um Kit de Ensaio Protein Kinase C, Vermelho, comercialmente disponível pela Invitrogen (número de identificação do produto P2941), essencialmente de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. O substrato utilizado foi RFARKGSLRQKNV (M_w 1561), também obtido da Invitrogen (número de identificação do produto P2760). A isozima PKC teta foi também obtida da Invitrogen (número de identificação do produto P2996).

Em resumo, o composto da invenção foi examinado nas cavidades de uma placa de 384 cavidades quanto à inibição de cada uma das isozimas em concentrações que variaram de 100 µM a 2 pM, utilizando-se uma diluição em 2 (ou 3) etapas. A staurosporina foi utilizada como controle positivo (2 µM).

Para se realizar o ensaio, 2 µl de uma solução do composto a ser testado em DMSO (em cada concentração) foi adicionada a 6 µl de uma solução da enzima em 10 mM HEPES, 5 mM ditiotreitol, Triton X-100 0,1%, pH 7,4. A concentração final das enzimas foi 60 ng/ml.

Após a incubação por 30 minutos em temperatura ambiente,

adicionou-se 4 µl de uma mistura de ATP e do substrato de proteína em 60 mM HEPES (pH 7,4), 15 mM $MgCl_2$, 0,3 mM $CaCl_2$, 0,06% NP40. A concentração final da ATP foi 2,5 µM e a concentração final do substrato de proteína foi 1 µM.

Após a incubação por 80 minutos em temperatura ambiente, adicionou-se 3 µl de uma solução misturada de 500 mM EDTA (solução interruptora) e o Corante Vermelho PKC baseado em Rodamina (do Kit de Ensaio Protein Kinase C) em um *buffer* BGG/fosfato (pH 7,4) com NaN_3 0,02% e 0,1% Triton X-100, e 5 µl de um anticorpo anti-fosfoserina (também do Kit de Ensaio Protein Kinase C) em um *buffer* BGG/fosfato (pH 7,4) com NaN_3 0,02%.

A mistura assim obtida (volume total: 20 µl) foi incubada por 60 minutos em temperatura ambiente, após o que a polarização de fluorescência foi medida utilizando-se um leitor de placa automatizado (Perkin Elmer, Modelo Envision 2100-0010 HTS) com filtros FP para rodamina: filtro de excitação FITC FP 531 e filtros de emissão FITC FP P-pol 595 e FITC FP S-pol 595 (Perkin-Elmer). Os resultados foram aplicados a uma curva utilizando-se o algoritmo XL-Fit e valores IC_{50} foram calculados para cada curva aplicada, novamente utilizando-se o algoritmo XL-Fit. O valor IC_{50} para o composto de referência (Y-27632) foi 2 µM para a PKC teta.

Ensaio bioquímico para a ROCK

Os compostos foram testados para inibição de mistura ROCKα/ROCKII humana.

Os ensaios de inibição foram realizados com o ensaio de polarização de fluorescência (FP), utilizando-se um Kit ROCK IMAP, comercialmente disponível pela Molecular Devices (número de identificação do produto R8093), essencialmente de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. O substrato derivado de proteína ribossomal S6 utilizado foi (FI)-AKRRRLSSLRA, também obtido da

Molecular Devices (número de identificação do produto R7184). A mistura de enzima ROCKα/ROCKII foi obtida da Upstate Biotechnology (número de identificação do produto 14-451).

Em resumo, o composto da invenção foi examinado nas cavidades de uma placa de 384 cavidades quanto à inibição enzimática em concentrações que variaram de 100 μM a 0,3 nM, utilizando-se uma diluição em 2 (ou 3) etapas. O composto Y (Y-27632, comercialmente disponível pela Tocris) foi utilizado como referência (0,4 μM).

Para se realizar o ensaio, 1 μl de uma solução do composto a ser testado em DMSO (em cada concentração) foi adicionada a 2 μl de uma solução da enzima em 10 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, BSA 0,1%, NaN_3 0,05%, pH 7,2. A concentração final das enzimas foi 2,6 nM.

Após a incubação por 30 minutos em temperatura ambiente, adicionou-se 2 μl de uma mistura de ATP e do substrato de proteína em 10 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, BSA 0,1%, NaN_3 0,05%, pH 7,2. A concentração final da ATP foi 10 μM e a concentração final do substrato de proteína foi 0,2 μM.

Após a incubação por 60 minutos em temperatura ambiente, adicionou-se 12 μl da Solução Fixadora IMAP (mistura do *Buffer* Fixador IMAP A (1x) e do Reagente Fixador IMAP (do kit ROCK IMAP)).

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

O valor IC_{50} para o composto de referência (Y-27632) foi 0,4 μM.

Compostos da invenção

Nas tabelas abaixo dispostas, exemplos de compostos da invenção são mostrados de forma tabulada. Nessas tabelas, o nome do composto, um composto atribuído arbitrariamente e informações estruturais são estabelecidos. Além disso, o protocolo pelo qual os compostos foram feitos é fornecido e é dado o valor IC_{50} obtido (de acordo com o protocolo estabelecido acima). O valor IC_{50} obtido (de acordo com o protocolo estabelecido acima) é representado da seguinte forma: "++++ significa IC_{50} abaixo de 0,05μM; "+++" significa IC_{50} entre 0,05 e 0,5 μM; "++" significa IC_{50} entre 0,5 e 5μM, "+" significa IC_{50} entre 5 e 50 μM e "nd" significa "ainda não determinado".

Atribuição da configuração:

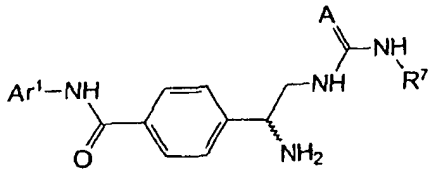
O sistema Cahn-Ingold-Prelog foi utilizado para atribuir a configuração absoluta do centro quiral, no qual os quatro grupos em um carbono assimétrico são classificados a um conjunto de regras de seqüências. Referência é feita a Cahn; Ingold; Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 385-415.

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

Nome da molécula

O software MDL ISIS™/Draw 2,5 foi utilizado para atribuir o nome das moléculas.

A Tabela 1 mostra os resultados dos compostos da Fórmula XII. A Tabela 2 mostra os resultados para compostos da Fórmula XIII. A Tabela 3 mostra os resultados para os compostos da Fórmula XIV. A Tabela 4 mostra os resultados de inibição para os compostos 372 a 375. A Tabela 5 mostra os resultados de inibição para os compostos 397 a 419. A Tabela 6 mostra os resultados para os compostos da Fórmula XV. A Tabela 7 mostra os resultados para os compostos da Fórmula XV. A Tabela 8 mostra os resultados para os compostos da Fórmula XVI. Conforme usado aqui, o termo "nd" significa "ainda não determinado" e "Pr" é "Protocolo".



XII

TABELA 1

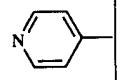
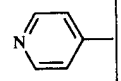
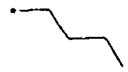
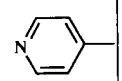
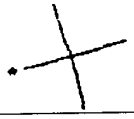
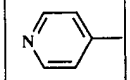
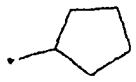
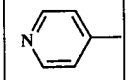
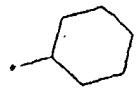
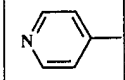
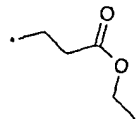
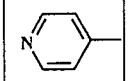
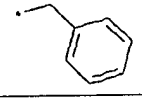
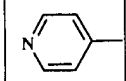
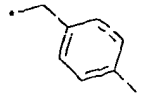
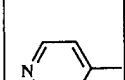
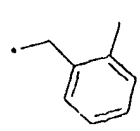
Nome	Composto	Ar^1-	A	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-(3-etil-tioureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 1		S		A	++	++
4-[1-amino-2-(3-butil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 2		O		A	++	++
4-[1-amino-2-(3-tert-butil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 3		O		A	++	++
4-[1-amino-2-(3-ciclopentil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 4		O		A	++	++
4-[1-amino-2-(3-cicloexil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 5		O		A	+	++
Ácido etil éster 3-(3-{2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-ureido)-propiônico	Composto 6		O		A	+	++
4-[1-amino-2-(3-benzil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 7		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-metil-benzil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 8		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(2-metil-benzil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 9		O		A	Nd	+++

TABELA 1 (continuação)

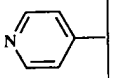
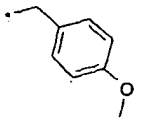
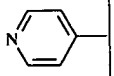
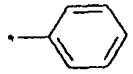
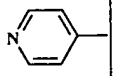
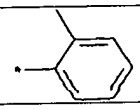
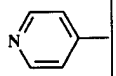
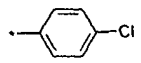
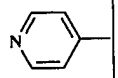
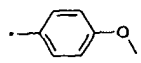
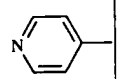
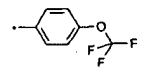
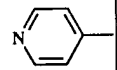
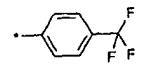
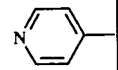
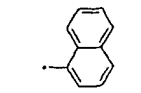
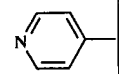
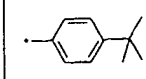
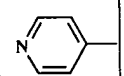
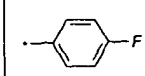
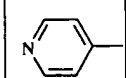
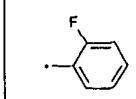
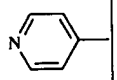
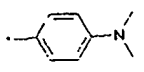
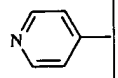
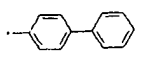
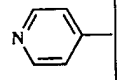
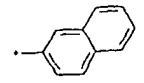
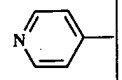
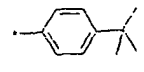
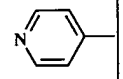
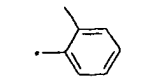
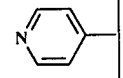
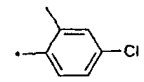
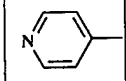
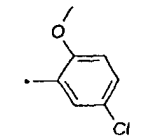
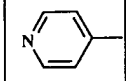
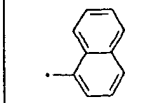
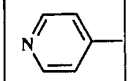
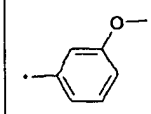
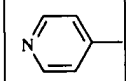
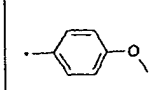
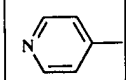
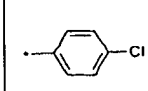
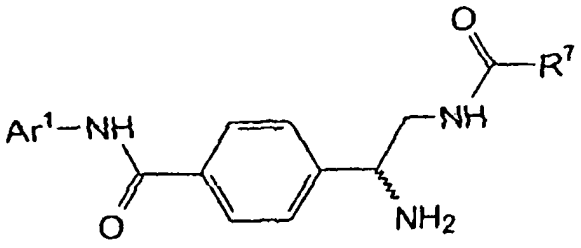
Nome	Composto	Ar^1-	A	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-{1-amino-2-[3-(4-metoxi-benzil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 10		O		A	Nd	+++
4-{1-amino-2-(3-fenil-tioureido)-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 11		S		A	++	+++
4-{1-amino-2-(3-0-tolil-tioureido)-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 12		S		A	+++	++
4-{1-amino-2-[3-(4-cloro-fenil)-tioureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 13		S		A	+++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-metoxi-fenil)-tioureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 14		S		A	++	++
4-{1-amino-2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-tioureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 15		S		A	+	++
4-{1-amino-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-tioureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 16		S		A	++	++
4-{1-amino-2-(3-naftalen-1-il-tioureido)-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 17		S		A	+++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-tert-butil-fenil)-tioureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 18		S		A	+	++
4-{1-amino-2-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 19		O		A	Nd	+++
4-{1-amino-2-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 20		O		A	++	+++

TABELA 1 (continuação)

Nome	Composto	Ar^1-	A	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-{1-amino-2-[3-(4-dimetilamino-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 21		O		A	++	+++
4-[1-amino-2-(3-bifenil-4-il-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 22		O		A	++	++
4-[1-amino-2-(3-naftalen-2-il-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 23		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-tert-butil-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 24		O		A	+	++
4-[1-amino-2-(3-0-tolil-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 25		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 26		O		A	++ +	+++
4-{1-amino-2-[3-(5-cloro-2-metoxil-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 27		O		A	Nd	+++
4-[1-amino-2-(3-naftalen-1-il-ureido)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 28		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 29		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 30		O		A	++	+++
4-{1-amino-2-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 326		O		A	++ +	+++



XIII

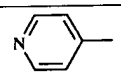
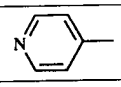
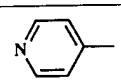
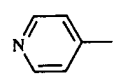
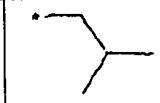
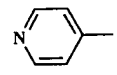
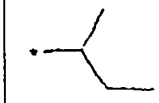
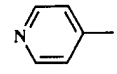
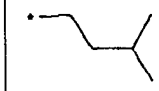
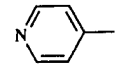
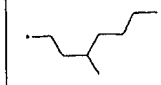
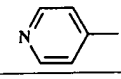
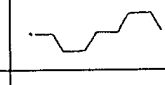
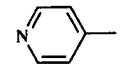
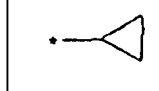
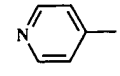
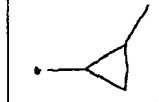
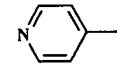
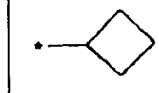
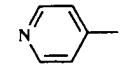
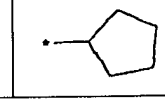
TABELA 2						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC5 µM ROCI**
4-(2-Acetilamino-1-amino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 31		$-CH_3$	B	+	++
4-(1-Amino-2-butirilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 32			B	++	++
4-(1-Amino-2-pentanoilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 33			B	++	++
4-[1-Amino-2-(3-metil-butirilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 34			B	++	++
4-[1-Amino-2-(3-metil-butirilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 35			B	++	++
4-[1-Amino-2-(4-metil-pentanoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 36			B	++	++
4-{1-Amino-2-[2-(4-metil)-octanoilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 37			B	++	++ +
4-(1-Amino-2-nonanoilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 38			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 39			B	++	++
4-{1-Amino-2-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 40			B	++	++
4-[1-Amino-2-(ciclobutanocarbonil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 41			B	++	++
4-[1-Amino-2-(ciclopentanocarbonil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 42			B	++	++

TABELA 2 (continuação)

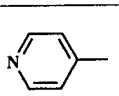
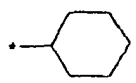
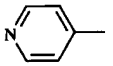
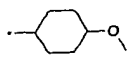
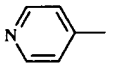
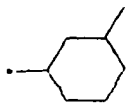
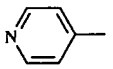
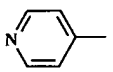
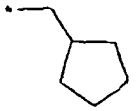
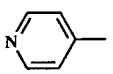
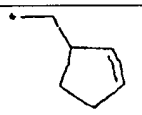
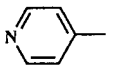
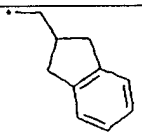
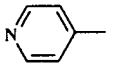
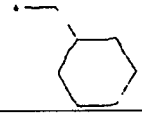
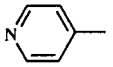
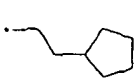
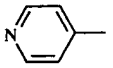
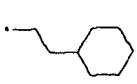
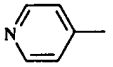
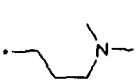
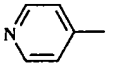
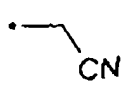
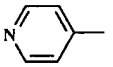
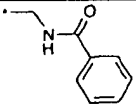
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-[1-Amino-2-(cicloexanocarbonil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 43			B	+	++
4-{1-Amino-2-[(4-metoxi-cicloexanecarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 44			B	+	++
4-{1-Amino-2-[(3-metil-cicloexanocarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 45			B	++	++
4-[1-Amino-2-(2-ciclopropil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 46			B	++	++
4-[1-Amino-2-(2-ciclopentil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 47			B	++	++
4-[1-Amino-2-(2-ciclopent-2-enil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 48			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-indian-2-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 49			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-cicloexil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 50			B	++	++
4-[1-Amino-2-(3-ciclopentil-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 51			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(3-cicloexil-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 52			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(4-dimetilamino-butirilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 53			B	+	++
4-[1-Amino-2-(2-ciano-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 54			B	++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-benzoilamino-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 55			B	+	++ +

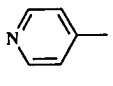
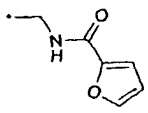
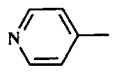
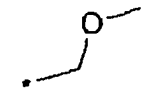
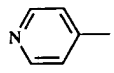
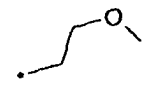
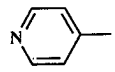
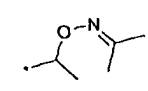
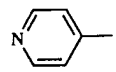
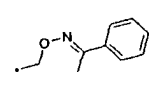
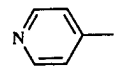
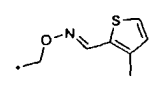
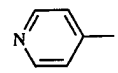
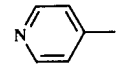
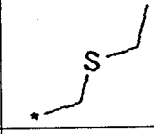
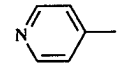
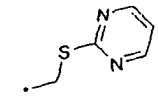
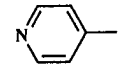
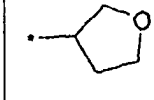
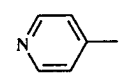
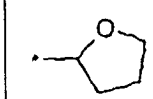
TABELA 2 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC5 µM ROCI**
Ácido furan-2-carboxílico ({2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etilcarbamoil}-metil)-amida	Composto 56			B	+	++ +
4-[1-Amino-2-(2-metoxi-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 57			B	+	++
4-[1-Amino-2-(3-metoxi-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 58			B	+	++
4-[1-Amino-2-(2-isopropilidenoaminooxi-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 59			B	++	++
4-{1-Amino-2-[2-(1-fenil-etilidenoaminooxi)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 60			B	++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(3-metil-tiofen-2-ilmetilenoaminooxi)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 61			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-etoxi-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 62			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-etilsulfanil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 63			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(pirimidin-2-ilsulfanil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 64			B	+	++
3Ácido tetraidro-furan-3-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 65			B	++	++
Ácido tetraidro-furan-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 66			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

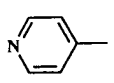
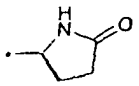
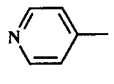
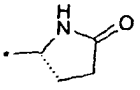
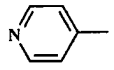
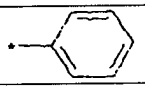
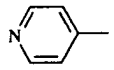
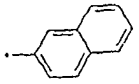
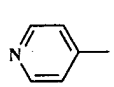
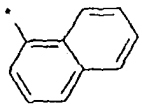
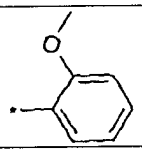
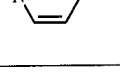
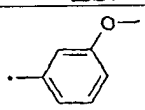
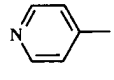
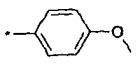
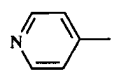
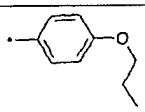
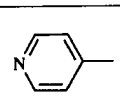
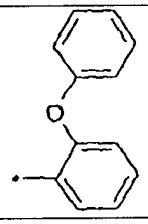
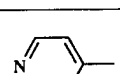
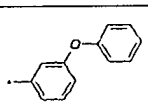
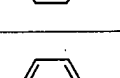
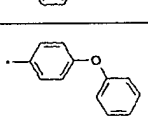
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
Ácido 5-oxo-pirrolidina-2-(S)-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 67			B	+	++
Ácido 5-oxo-pirrolidina-2-(R)-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 68			B	+	++ +
4-(1-amino-2-benzoilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 69			B	++	++ +
Ácido naftaleno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 70			B	+	++ +
Ácido naftaleno-1-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 71			B	++	++
4-[1-amino-2-(2-metoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 72			B	++	++
4-[1-amino-2-(3-metoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 73			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 74			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-propoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 75			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-fenoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 76			B	++	++
4-[1-amino-2-(3-fenoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 77			B	+	++
4-[1-amino-2-(4-fenoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 78			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

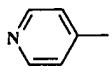
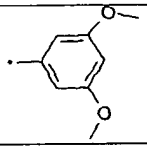
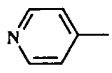
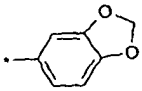
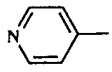
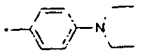
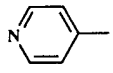
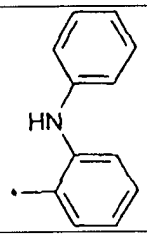
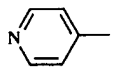
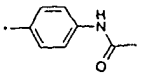
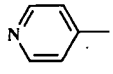
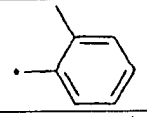
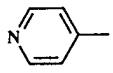
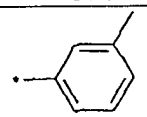
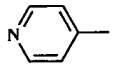
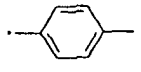
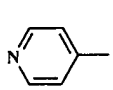
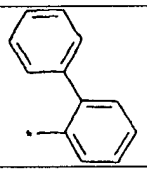
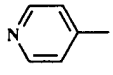
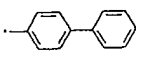
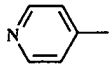
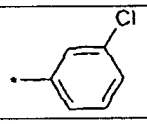
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-[1-amino-2-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 79			B	++	++
Ácido benzo[1,3]dioxola-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}amida	Composto 80			B	+	++ +
4-[1-amino-2-(4-dietilamino-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 81			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-fenilamino-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 82			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-acetilamino-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 83			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-metil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 84			B	+	++
4-[1-amino-2-(3-metil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 85			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-metil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 86			B	+	++
Ácido bifenil-2-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 87			B	+	++
Ácido bifenil-4-carboxílico {2-amino-2-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 88			B	+	++
4-[1-amino-2-(3-cloro-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 89			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

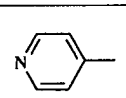
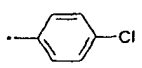
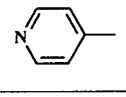
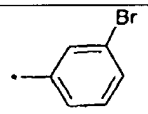
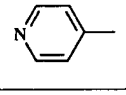
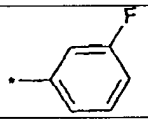
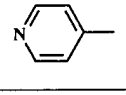
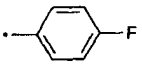
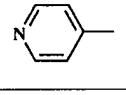
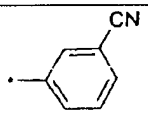
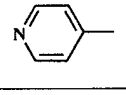
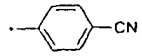
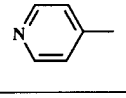
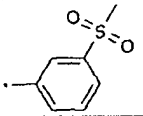
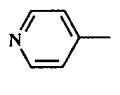
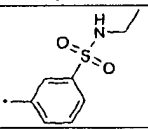
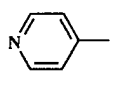
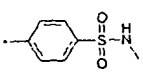
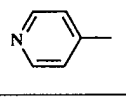
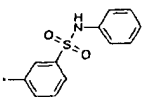
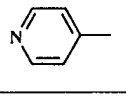
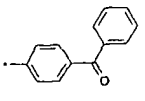
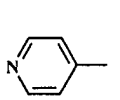
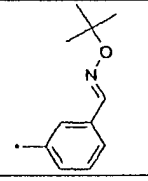
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-[1-amino-2-(4-cloro-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 90			B	+	++
4-[1-amino-2-(3-bromo-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 91			B	++	++
4-[1-amino-2-(3-fluoro-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 92			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-fluoro-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 93			B	++	++
4-[1-amino-2-(3-ciano-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 94			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-ciano-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 95			B	+	++
4-[1-amino-2-(3-metanosulfonil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 96			B	++	++
4-[1-amino-2-(3-etilsulfamoil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 97			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-metilsulfamoil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 98			B	+	++
4-[1-amino-2-(3-fenilsulfamoil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 99			B	++	++
4-[1-amino-2-(4-benzoil-benzoilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 100			B	+	++
4-{1-amino-2-[(3-tert-butoxiimino-metil)-benzoilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 101			B	++	++

TABELA 2 (continuação)

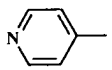
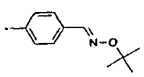
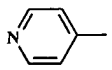
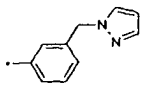
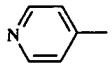
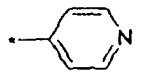
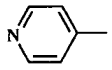
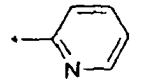
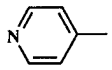
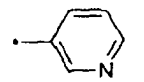
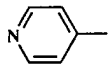
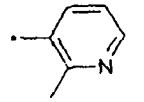
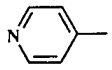
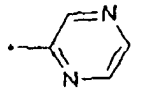
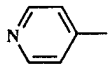
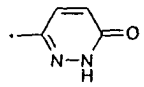
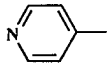
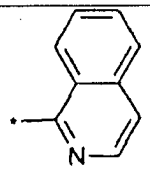
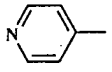
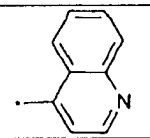
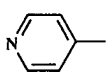
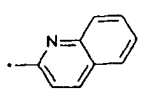
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-{1-amino-2-[(4-tert-butoxiimino-metil)-benzoilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 102			B	+	++
4-{1-amino-2-[(3-pirazol-1ilmetil)- benzoilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 103			B	++	++
N-{2-amino-2-[4-(piridin-4-il-carbamoil)-fenil]-etil}-isonicotinamida	Composto 104			B	+	++
Ácido piridina-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 105			B	+	++
N-{2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-nicotinamida	Composto 106			B	++	++
N-{2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-nicotinamida	Composto 107			B	++	++
Ácido pirazina-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 108			B	+	++
Ácido 6-oxo-1,6-diidro-piridazina-3-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 109			B	+	++
Ácido isoquinolina-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 110			B	++	++
Ácido quinolina-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 111			B	++	++
Ácido quinolina-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 112			B	Nd	++

TABELA 2 (continuação)

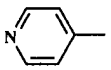
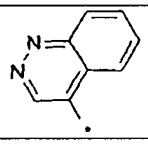
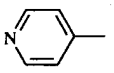
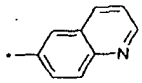
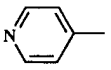
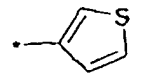
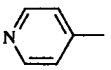
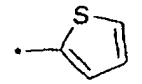
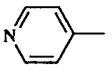
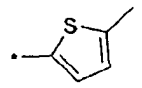
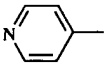
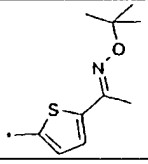
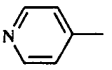
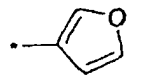
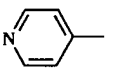
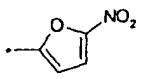
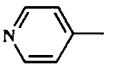
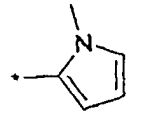
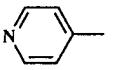
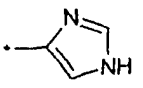
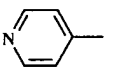
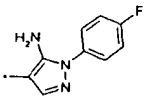
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
Ácido cinnolina-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 113			B	++	++
Ácido quinolina-6-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 114			B	+	++
Ácido tiofeno-3-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 115			B	++	++ +
Ácido tiofeno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 116			B	+++	++ +
Ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 117			B	++	++
Ácido 5-(1-tert-butoxiimino-etil)-tiofeno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 118			B	+	++
Ácido 3-furan-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 119			B	++	++ +
Ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 120			B	++	++
Ácido 1-metil-1H-pirrola-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 121			B	++	++
Ácido 1H-imidazola-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 122			B	+	++
Ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazola-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 123			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

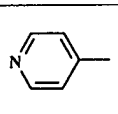
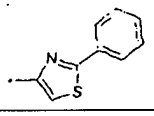
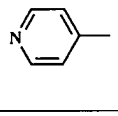
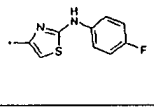
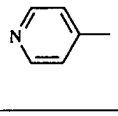
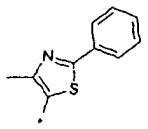
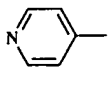
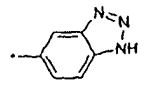
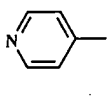
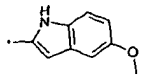
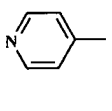
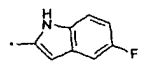
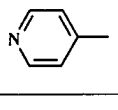
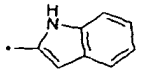
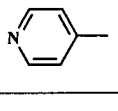
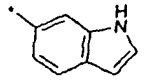
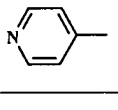
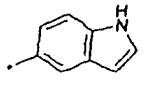
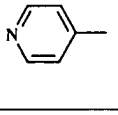
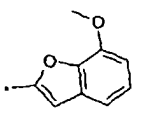
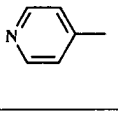
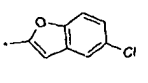
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
Ácido 2-fenil-tiazola-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 124			B	+	++
Ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-tiazola-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 125			B	++	++
Ácido 4-metil-2-fenil-tiazola-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 126			B	+	++
Ácido 1H-benzotriazola-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 127			B	+	++
Ácido 5-metoxi-1H-indola-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 128			B	+	++
Ácido 5-fluoro-1H-indola-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 129			B	+	++
Ácido 1H-indola-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 130			B	+	++
Ácido 1H-indola-6-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 131			B	+	++
Ácido 1H-indola-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 132			B	++	++ +
Ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 133			B	+	++ +
Ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 134			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

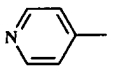
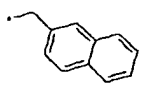
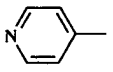
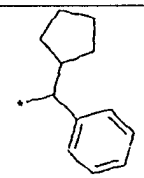
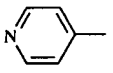
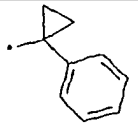
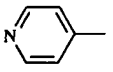
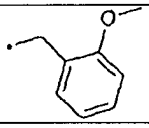
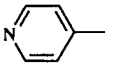
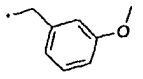
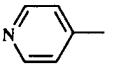
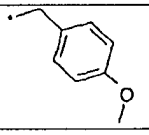
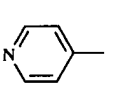
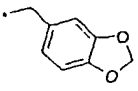
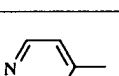
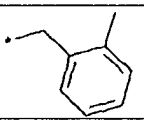
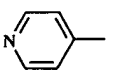
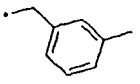
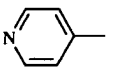
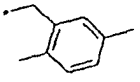
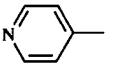
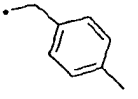
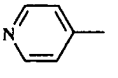
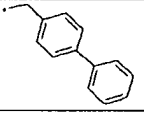
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-[1-amino-2-[2-naftalen-2-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 135			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-ciclopentil-2-fenil-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 136			B	+	++
4-{1-amino-2-[(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 137			B	+++	++
4-{1-amino-2-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 138			B	+	++
4-{1-amino-2-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 139			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 140			B	+	++ +
4-{1-amino-2-(2-benzoil[1,3]dioxo-5-il-acetilamino)-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 141			B	+	++ +
4-{1-amino-2-[2-(2-metil-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 142			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(3-metil-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 143			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 144			B	++	++
4-{1-amino-2-[2-(4-metil-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 145			B	++	++ +
4-[1-amino-2-(2-bifenil-4-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 146			B	+	++

TABELA 2 (continuação)

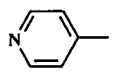
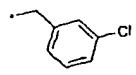
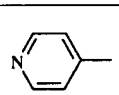
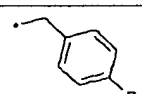
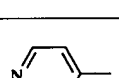
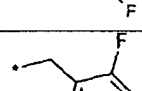
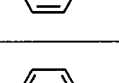
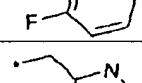
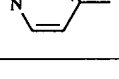
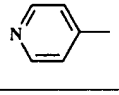
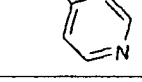
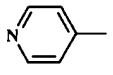
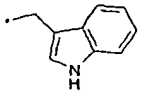
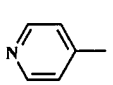
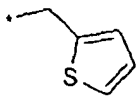
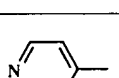
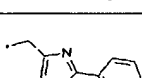
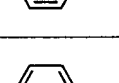
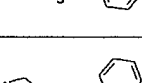
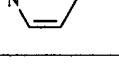
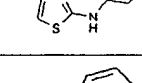
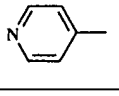
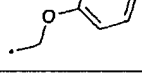
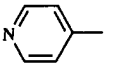
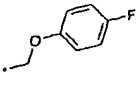
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-{1-amino-2-[2-(3-cloro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 147			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 148			B	+++	++ +
4-{1-amino-2-[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 149			B	++	++
4-[1-amino-2-(2-piridin-2-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 150			B	+	++
4-[1-amino-2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 151			B	+	++
4-[1-amino-2-(2,1H-indol-3-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 152			B	++	++ +
4-[1-amino-2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 153			B	++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(2-fenil-tiazol-4-il)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 154			B	+	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(2-fenilamino-tiazol-4-il)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 155			B	++	++
4-[1-Amino-2-(2-fenoxi-acetilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 156			B	+++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 157			B	+++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-fenoxi-butirilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 158			B	++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 159			B	++	++ +

TABELA 2 (continuação)

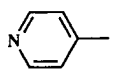
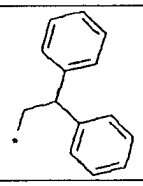
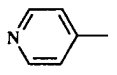
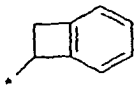
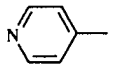
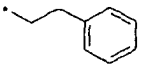
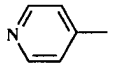
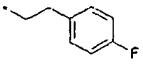
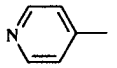
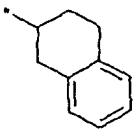
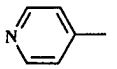
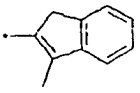
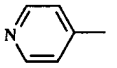
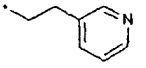
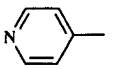
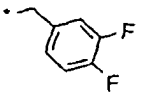
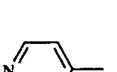
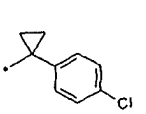
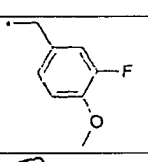
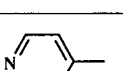
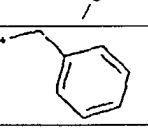
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^7$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-[1-amino-2-(3,3-difenil-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 160			B	+	++ +
Ácido Biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 161			B	++	++ +
4-[1-amino-2-(3-fenil)-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 162			B	++	++ +
4-{1-amino-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 163			B	+++	++ +
Ácido 1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 164			B	++	++
Ácido 3-Metil-1H-indeno-2-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 165			B	++	++
4-[1-Amino-2-(3-piridin-3-il-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 166			B	+	++
Di-cloridrato de 4-{1-Amino-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)- acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 167			B OR C	+++	++ +
Di-cloridrato de 4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanecarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 168			B OR C	++++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 327			C	++	++ +
4-(1-Amino-2-fenilacetilamino-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 328			C	+++	nd

TABELA 2 (continuação)

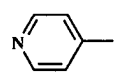
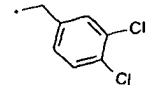
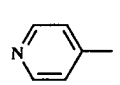
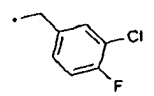
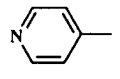
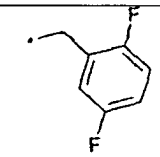
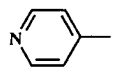
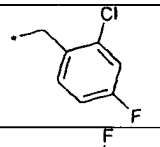
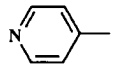
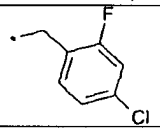
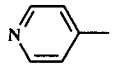
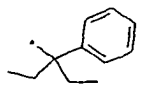
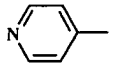
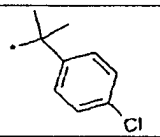
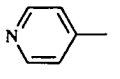
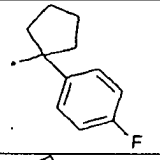
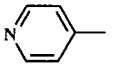
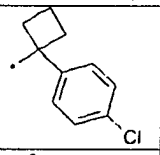
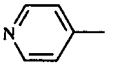
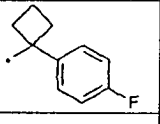
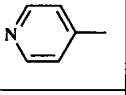
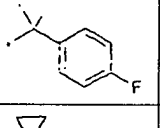
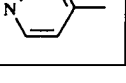
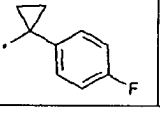
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-{1-Amino-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)- acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 329			C	+++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 330			C	+++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 331			C	++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 332			C	+++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 333			C	+++	nd
4-[1-Amino-2-(2-etil-2-fenil-butirilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 334			C	++++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 335			C	++++	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 336			C	++++	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 337			C	+++	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 338			C	++++	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 339			C	++++	++ +
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 340			C	++++	

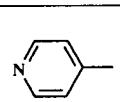
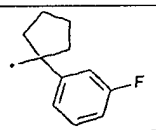
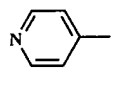
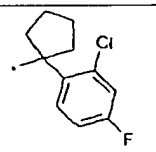
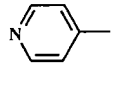
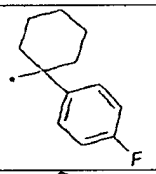
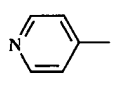
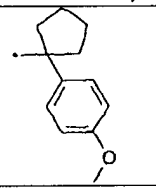
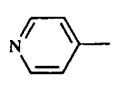
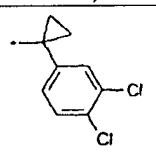
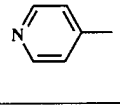
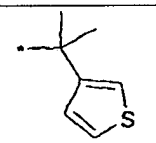
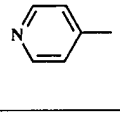
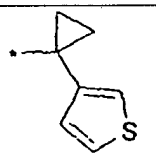
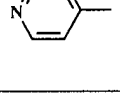
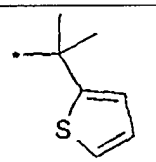
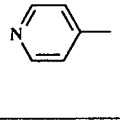
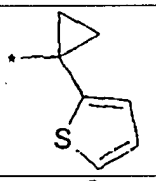
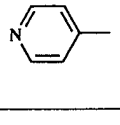
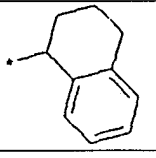
TABELA 2 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC5 µM ROCI**
4-(1-Amino-2-{[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 341			C	+++	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 342			C	++++	Nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-cicloexanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 343			C	++++	Nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-metoxi-fenil)- ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 344			C	+++	++ +
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-dicloro-fenil)- ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 345			C	+++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-metil-2-tiofen-3-il-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 346			C	+++	++ +
4-{1-Amino-2-[(1-tiofen-3-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 347			C	+++	++ +
4-[1-Amino-2-(2-metil-2-tiofen-2-il-propionilamino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 348			C	++++	++ +
4-{1-Amino-2-[(1-tiofen-2-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 349			C	+++	++ +
Ácido 1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 350			C	+++	nd

TABELA 2 (continuação)

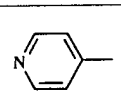
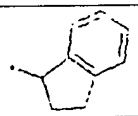
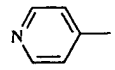
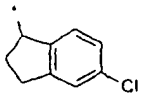
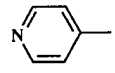
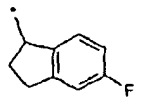
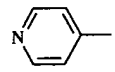
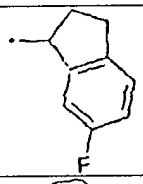
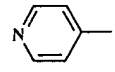
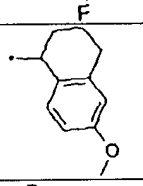
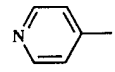
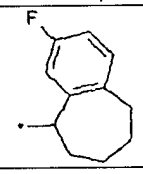
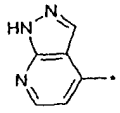
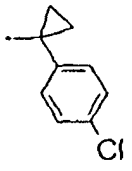
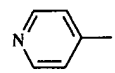
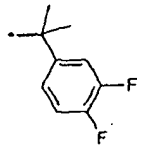
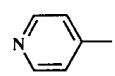
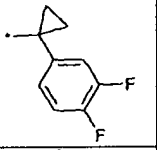
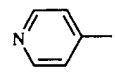
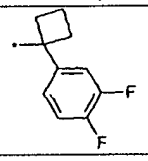
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
Ácido Indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 351			C	+++	nd
Ácido 5-Cloro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 352			C	++++	nd
Ácido 7-Fluoro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 353			C	+++	nd
Ácido 6-Fluoro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 354			C	+++	nd
Ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 355			C	+++	++ +
Ácido 3-Fluoro-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociepteno-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 356			C	++++	++ +
4-(1-Amino-2-{[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 652				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-4-{1-Amino-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 376			C	++++	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 377			C	++++	++ +
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 378			C	++++	++ +

TABELA 2 (continuação)

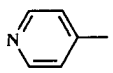
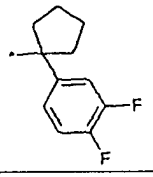
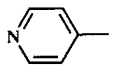
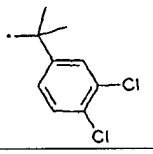
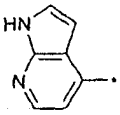
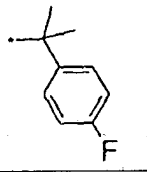
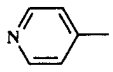
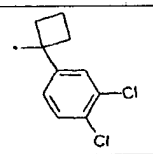
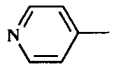
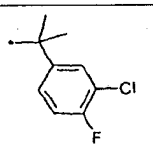
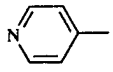
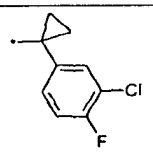
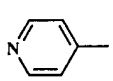
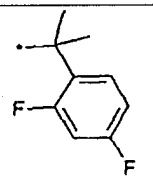
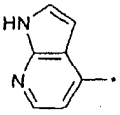
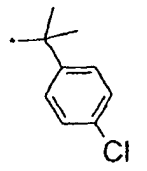
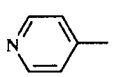
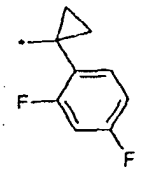
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 379			C	++++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 380			C	++++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 649				nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 381			C	+++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 382			C	++++	++ +
4-(1-Amino-2-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 383			C	nd	Nd
4-{1-Amino-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 384			C	++++	++ +
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-benzamida	Composto 648				nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 385			C	++++	++ +

TABELA 2 (continuação)

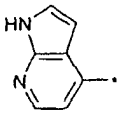
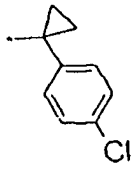
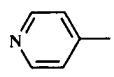
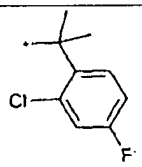
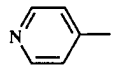
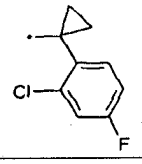
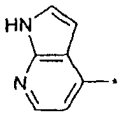
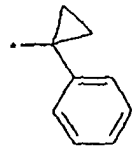
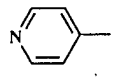
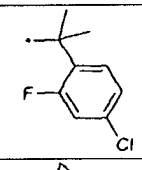
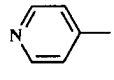
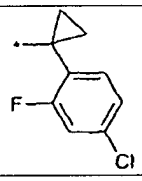
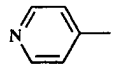
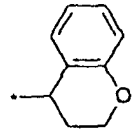
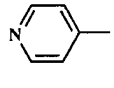
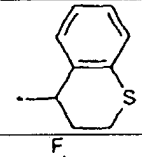
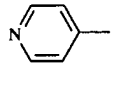
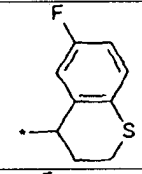
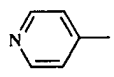
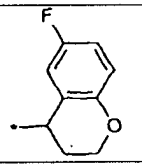
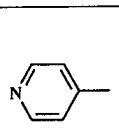
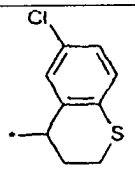
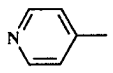
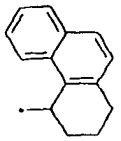
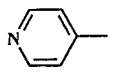
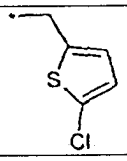
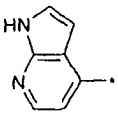
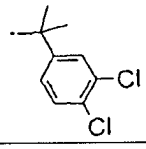
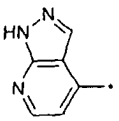
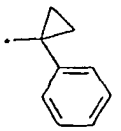
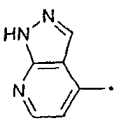
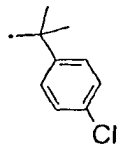
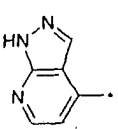
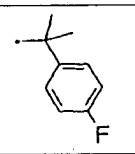
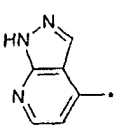
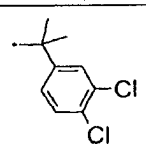
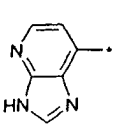
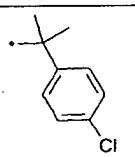
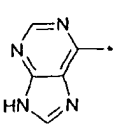
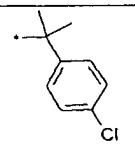
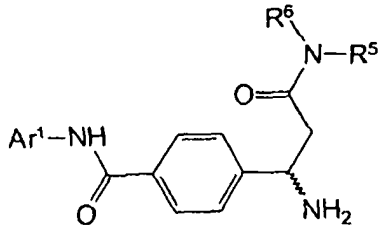
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-benzamida	Composto 647				nd	Nd
4-{1-Amino-2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 386			C	++++	+++
4-(1-Amino-2-{[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 387			C	++++	+++
4-{1-Amino-2-{(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 646				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 388			C	++++	+++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 389			C	++++	+++
Ácido croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 390			C	+++	+++
Ácido Tiocroman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 391			C	+++	+++
Ácido 6-Fluoro-tiocroman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 392			C	nd	Nd
Ácido 6-Fluoro-croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 393			C	+++	+++

TABELA 2 (continuação)

Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC5 µM ROCI
Ácido 6-Cloro-croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 394			C	nd	Nd
Ácido 1,2,3,4-Tetraidro-fenantreno-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 395			C	nd	Nd
4-{1-Amino-2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-acetilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 396			C	nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 650				nd	nd
4-{1-Amino-2-[(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 651				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 653				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 654				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzamida	Composto 655				nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-benzamida	Composto 661			D	nd	nd
4-{1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-(9H-purin-6-il)-benzamida	Composto 662			D	nd	nd

A Tabela 3 mostra os resultados dos compostos da Fórmula XIV. Conforme usado aqui, o termo "nd" significa "ainda não determinado" e "Pr" é Protocolo.



XIV

TABELA 3

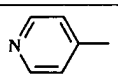
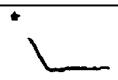
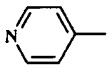
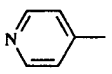
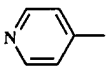
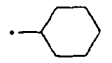
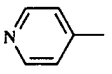
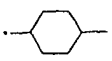
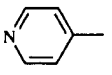
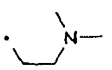
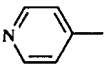
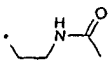
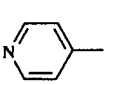
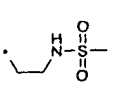
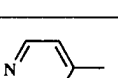
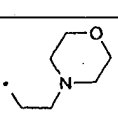
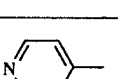
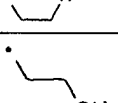
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-(1-amino-2-etilcarbamoil-etil-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 169		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1,2-dimetil-propilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 170		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(ciclopropil-metilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 171		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-cicloexilcarbamoil-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 172		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-(4-metil-cicloexilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 173		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 174		-H		B	++	+++
4-[2-(2-acetilamino-etilcarbamoil)-1-amino-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 175		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-metanosulfonilamino-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 176		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 177		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 178				B	++	+++

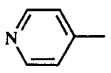
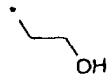
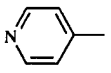
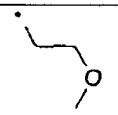
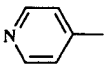
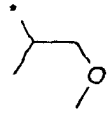
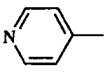
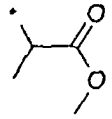
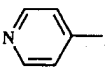
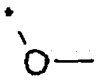
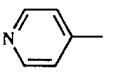
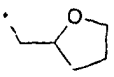
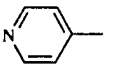
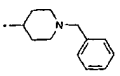
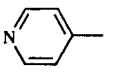
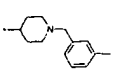
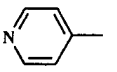
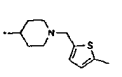
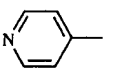
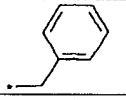
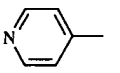
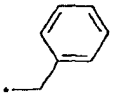
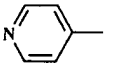
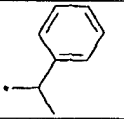
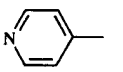
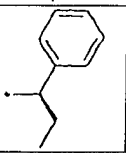
TABELA 3 (continuação)							
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**-R^5**	**-R^6**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC50 µM ROCK**
4-{1-amino-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil)-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 179		-CH_3		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 180		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 181		-H		B	++	+++
Ácido metil éster 2-{3-amino-3-[4-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-propionilamino}-propiônico	Composto 182		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-metoxicarbamoil-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 183		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-[(tetraidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 184		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-(1-benzil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 200		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[1-(3-metil-benzil)-piperidin-4-ilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 201		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[(1-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-piperidin-4-ilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 202		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-benzilcarbamoil-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 213		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(benzil-metil-carbamoil)-etil]- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 214		-CH_3		B	Nd	+++
4-[1-amino-2-(fenil-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 215		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1-(R)-fenil-propilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 216		-H		B	++	+++

TABELA 3 (continuação)

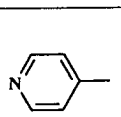
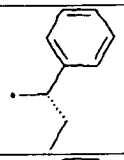
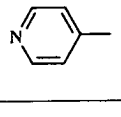
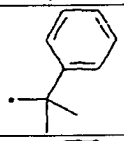
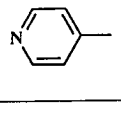
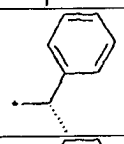
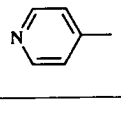
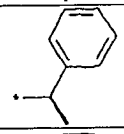
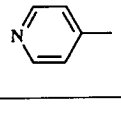
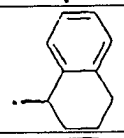
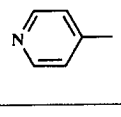
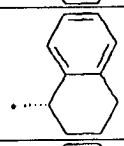
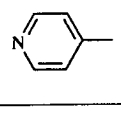
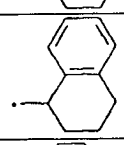
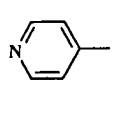
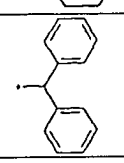
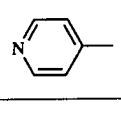
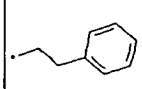
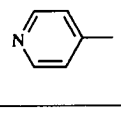
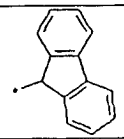
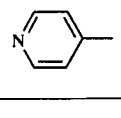
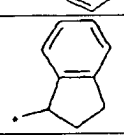
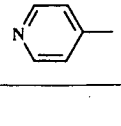
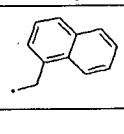
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-(1-(S)-fenil-propilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 217		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 218		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1-(S)-p-tolil-propilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 219		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1-(R)-p-tolil-propilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 220		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-(R)-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 221		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-(S)-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 222		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 223		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(benzidril-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 225		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(benzifenetil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 226				B	++	+++
4-[1-amino-2-(9H-fluoren-9-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 227		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 228		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(1-naftalen-1-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 229		-H		B	++	+++

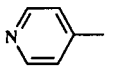
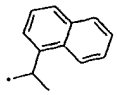
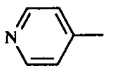
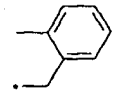
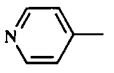
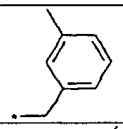
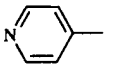
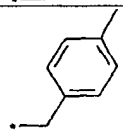
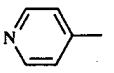
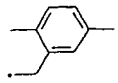
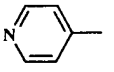
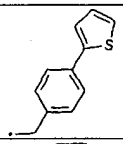
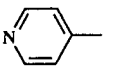
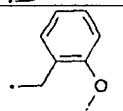
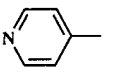
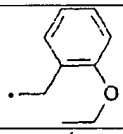
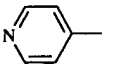
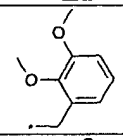
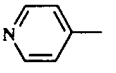
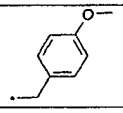
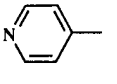
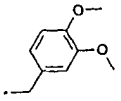
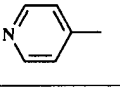
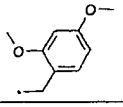
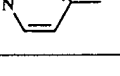
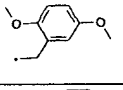
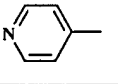
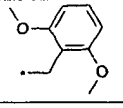
TABELA 3 (continuação)							
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-(1-naftalen-1-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 230		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 231		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 232		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 233		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,5-dimetil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 234		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-tiofen-2-il-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 235		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(2-metoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 236		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-etoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 237		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,3-dimetoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 238		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(4-metoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 239		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3,4-dimetoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 240		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(2,4-dimetoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 241		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,5-dimetoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 242		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,6-dimetoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 243		-H		B	++	+++

TABELA 3 (continuação)

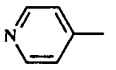
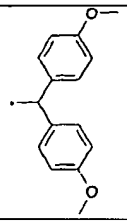
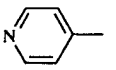
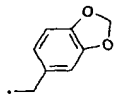
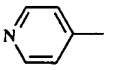
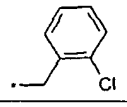
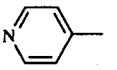
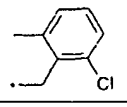
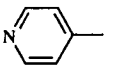
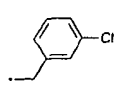
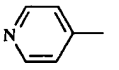
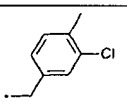
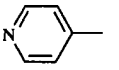
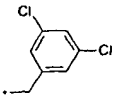
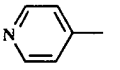
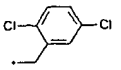
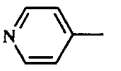
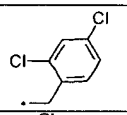
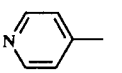
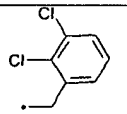
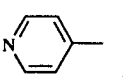
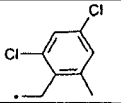
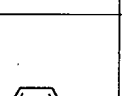
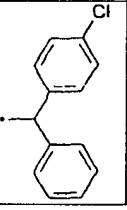
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-{[bis-4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 244		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 245		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-cloro-benzilcarbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 246		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-cloro-6-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 247		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-cloro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 248		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(3-cloro-4-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 249		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3,5-dicloro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 250		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3,6-dicloro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 251		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,4-dicloro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 252		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2,3-dicloro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 253		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(3,4-dicloro-6-metil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 254		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-{[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 255		-H		B	++	+++

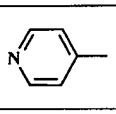
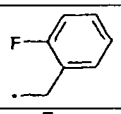
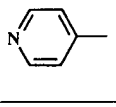
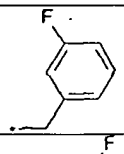
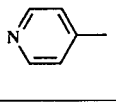
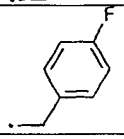
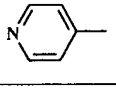
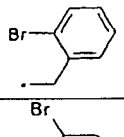
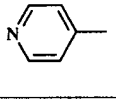
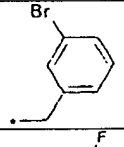
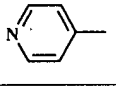
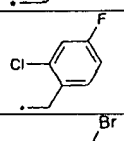
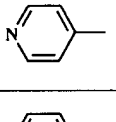
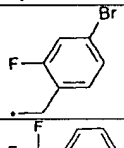
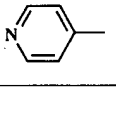
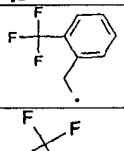
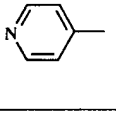
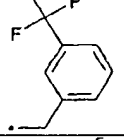
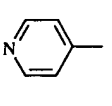
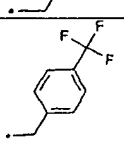
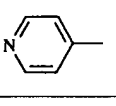
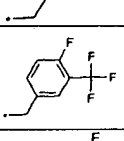
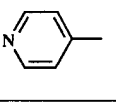
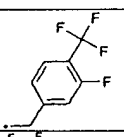
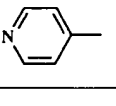
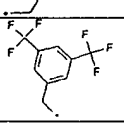
TABELA 3 (continuação)							
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**-R^5**	**-R^6**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC50 µM ROCK**
4-[1-amino-2-(2-fluoro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 256		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-fluoro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 257		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-fluoro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 258		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(2-bromo-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 259		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-bromo-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 260		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 261		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-bromo-2-fluoro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 262		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 263		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 264		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 265		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 266		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 267		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3,5-bis-trifluorometil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 268		-H		B	++	+++

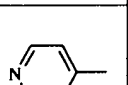
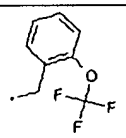
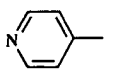
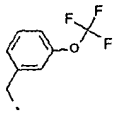
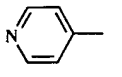
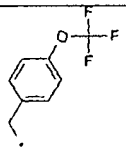
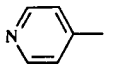
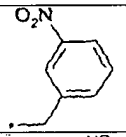
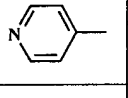
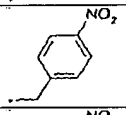
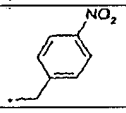
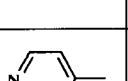
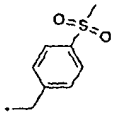
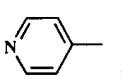
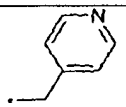
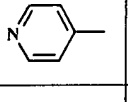
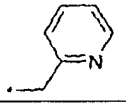
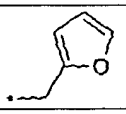
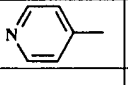
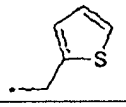
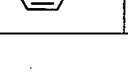
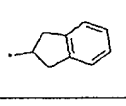
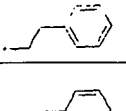
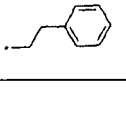
TABELA 3 (continuação)							
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-(2-trifluorometoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 269		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-trifluorometoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 270		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-trifluorometoxi-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 271		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(3-nitro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 272		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-nitro-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 273		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[etil-(4-nitro-benzil)-carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 274				B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-metanosulfonil-benzilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 275		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-[(piridin-4-ilmetil)- carbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 276		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-[(piridin-2-ilmetil)- carbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 277		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 278		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-[(tiofen-2-ilmetil)- carbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 279		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(indan-2-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 280		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-fenetilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 281		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(metil-fenetil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 282		$-CH_3$		B	+++	+++

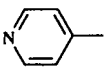
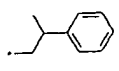
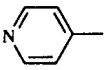
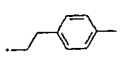
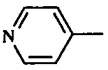
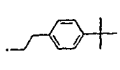
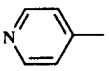
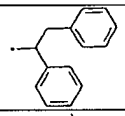
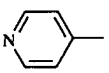
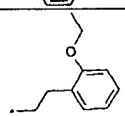
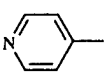
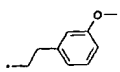
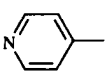
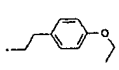
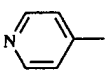
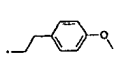
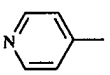
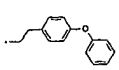
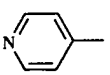
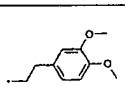
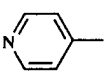
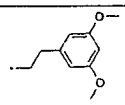
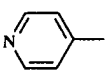
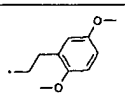
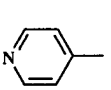
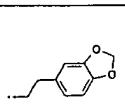
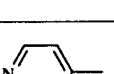
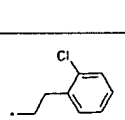
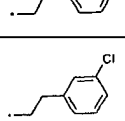
TABELA 3 (continuação)							
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**-R^5**	**-R^6**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC50 µM ROCK**
4-[1-amino-2-(2-fenil-propil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 283		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-p-tolil-etil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 284		-H		B	+	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-tert-butil-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 285		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(fenetil-fenil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 286		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(2-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 288		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 289		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[(2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 290		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 291		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-fenoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 292		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 293		-H		B	+	+++
4-{1-amino-2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 294		-H		B	+	+++
4-{1-amino-2-[2-(3,6-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 295		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 296		-H		B	+	+++
4-{1-amino-2-[2-(2-cloro-fenil)- etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 297		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(3-cloro-fenil)- etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 298		-H		B	++	+++

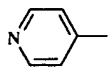
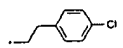
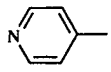
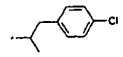
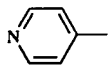
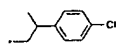
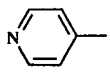
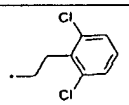
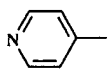
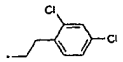
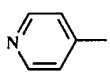
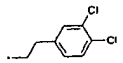
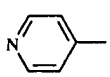
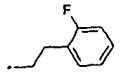
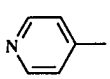
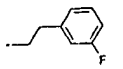
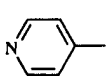
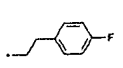
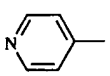
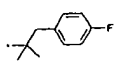
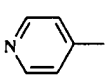
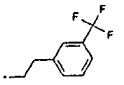
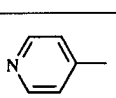
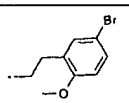
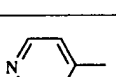
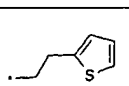
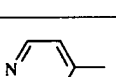
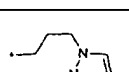
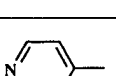
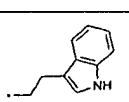
TABELA 3 (continuação)							
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)- etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 299		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 300		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-propilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 301		-H		B	+++	+++
4-{1-amino-2-[(2-(2,6-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 302		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 303		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[(2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 304		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 305		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[(2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 306		-H		B	+	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 307		-H		B	+++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 308		-H		B	+++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 309		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 310		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 311		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(2-pirazol-1-il-etilcarbamoil]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 312		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 313		-H		B	++	+++

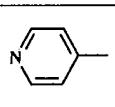
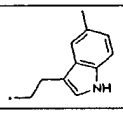
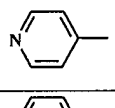
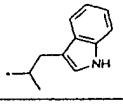
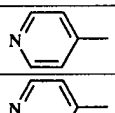
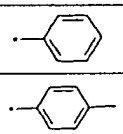
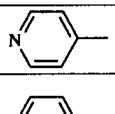
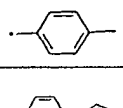
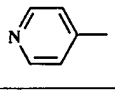
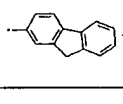
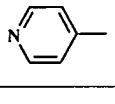
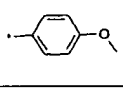
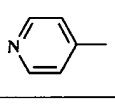
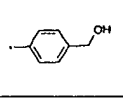
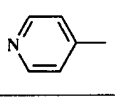
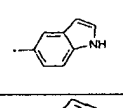
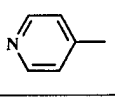
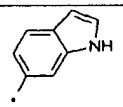
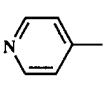
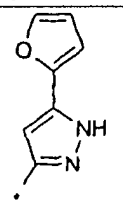
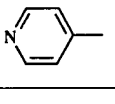
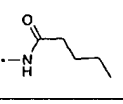
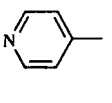
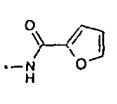
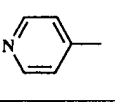
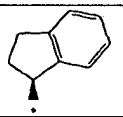
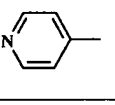
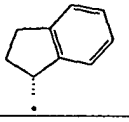
TABELA 3 (continuação)							
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^5$**	**$-R^6$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC50 µM ROCK**
4-{1-amino-2-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 314		-H		B	++	+++
4-{1-amino-2-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 315		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-fenil-carbamoil]-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 316		-H		B	++	+++
4-(1-amino-2-p-tolilcarbamoil-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 317		-H		B	Nd	+++
4-{1-amino-2-[2-(9H-fluoren-2-il)- etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 318		-H		B	+	+++
4-[1-amino-2-(4-metoxi-fenil-carbamoil)- etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 319		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(4-hidroximetil-fenil-carbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 320		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1H-indol-5-ilcarbamoil)- etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 321		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(1H-indol-6-ilcarbamoil)- etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 322		-H		B	+++	+++
4-[1-amino-2-(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 323		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-(N'-butil-hidrazinocarbonil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 324		-H		B	++	+++
4-{1-amino-3[N'-(furan-2-carbonil)-hidrazino]-3-oxo-propil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 325		-H		B	++	+++
4-[1-amino-2-((S)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 357		-H		C	++	+++
4-[1-amino-2-((R)-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 358		-H		C	+++	+++

TABELA 3 (continuação)

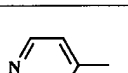
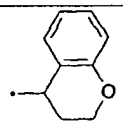
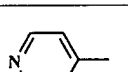
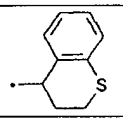
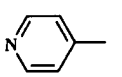
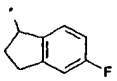
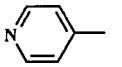
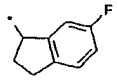
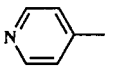
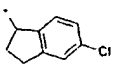
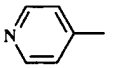
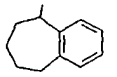
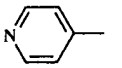
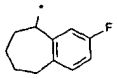
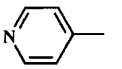
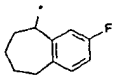
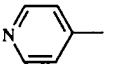
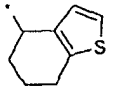
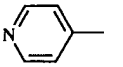
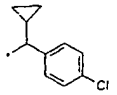
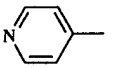
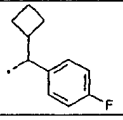
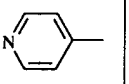
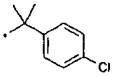
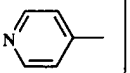
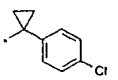
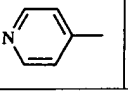
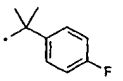
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-[1-amino-2-(croman-4-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 359		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-(tiocroman-4-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 360		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-(5-fluoro-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 361		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-(6-fluoro-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 362		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-(5-cloro-indan-1-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 363		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloepten-5-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 364		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(3-fluoro-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloepten-5-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 365		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(2,3-diidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 366		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-(4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-4-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 367		-H		C	+++	Nd
4-[1-amino-2-{[(4-cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-carbamoil}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 368		-H		C	++	Nd
4-[1-amino-2-{[(ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 369		-H		C	+++	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 622		-H		C	+++	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 623		-H		C	+++	+++
4-{1-amino-2-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 624		-H		C	Nd	Nd

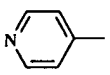
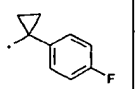
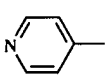
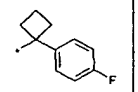
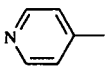
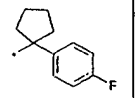
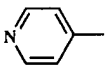
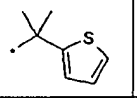
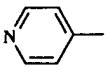
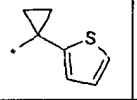
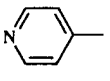
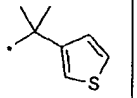
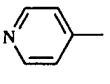
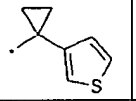
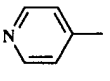
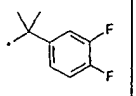
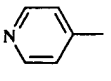
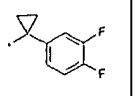
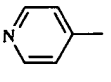
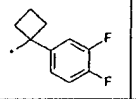
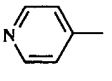
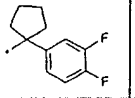
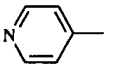
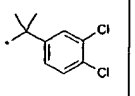
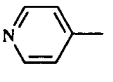
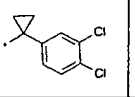
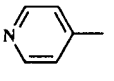
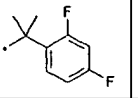
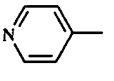
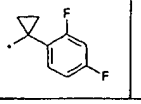
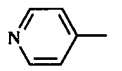
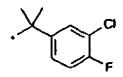
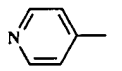
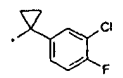
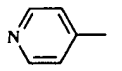
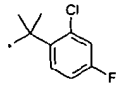
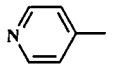
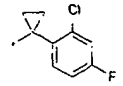
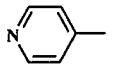
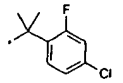
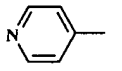
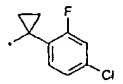
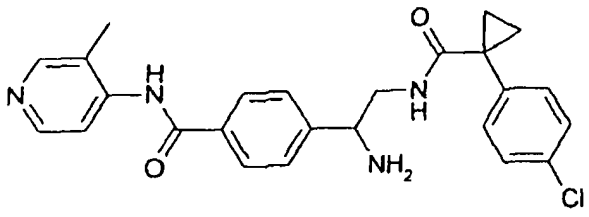
TABELA 3 (continuação)							
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-{1-amino-2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 625		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 626		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 627		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(1-metil-1-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 628		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(1-tiofen-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 629		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(1-metil-1-tiofen-3-il-etilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 630		-H		C	Nd	Nd
4-[1-amino-2-(1-tiofen-3-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 631		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 632		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 633		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclobutilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 634		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 635		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 636		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3,4-dicloro-fenil)- ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 637		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 638		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 639		-H		C	Nd	Nd

TABELA 3 (continuação)							
Nome	Composto	Ar^1-	$-R^5$	$-R^6$	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC50 µM ROCK
4-{1-amino-2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 640		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 641		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 642		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 643		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 644		-H		C	Nd	Nd
4-{1-amino-2-[1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 645		-H		C	Nd	Nd

Composto 370: Sal de ácido di-clorídrico de 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-(3-metil-piridin-4-il)-benzamida.

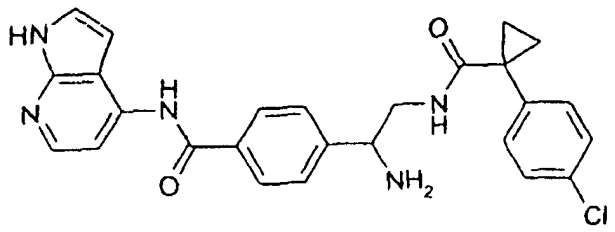


A uma solução do Intermediário 48 (400 mg) em DCM (0,25 M), foram adicionados cloreto de oxalila (2,5 eq) e algumas gotas de DMF. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e a seguir evaporada para gerar o cloreto de acil correspondente como um pó amarelo (100% de rendimento).

A uma solução de 3-metil-piridin-4-ilamina (24 mg) em acetonitrila, foram adicionados DIEA (1 eq) e o ácido tert-butil éster (1-(4-clorocarbonil-fenil)-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-carbâmico (100 mg, 1 eq). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de flash (DCM/MeOH, 98/2 a 95/5) e a seguir por HPLC preparativo, rendendo o ácido tert-butil éster {2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-1-[4-(3-metil-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico (3% de rendimento).

O composto do passo anterior foi dissolvido em 1,4-dioxano seco. O gás HCI foi borbulhado através da mistura da reação por 15 minutos. O solvente foi evaporado para gerar o composto do título (100% de rendimento).

Composto 371: Sal de ácido di-clorídrico de 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-benzamida.



A uma solução do Intermediário 48 (400 mg) em DCM (0,25 M), foram adicionados cloreto de oxalila (2,5 eq) e algumas gotas de DMF. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e a seguir evaporada para gerar o cloreto de acil correspondente como um pó amarelo (100% de rendimento).

A uma solução de 4-amino-pirrolo[2,3-b]piridina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (51 mg, preparado pelo método conhecido) em acetonitrila, foram adicionados DIEA (1 eq) e o ácido tert-butil éster (1-(4-clorocarbonil-fenil)-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-carbâmico (100 mg, 1 eq). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente sob

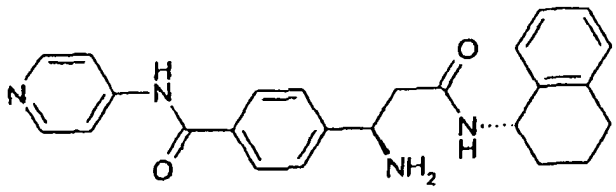
uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de flash (DCM/MeOH, 98/2 a 95/5) e a seguir por HPLC preparativo, rendendo o ácido tert-butil éster 4-[4-(1-tert-butoxicarbonilamino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-benzoilamino]-pirrolo[2,3-b]piridina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (3% de rendimento).

O composto do passo anterior foi dissolvido em 1,4-dioxano seco. O gás HCI foi borbulhado através da mistura da reação por 15 minutos. O solvente foi evaporado para gerar o composto do título (100% de rendimento).

Outros compostos

Foram preparados os estereoisômeros do composto 223. A síntese é dada conforme este documento.

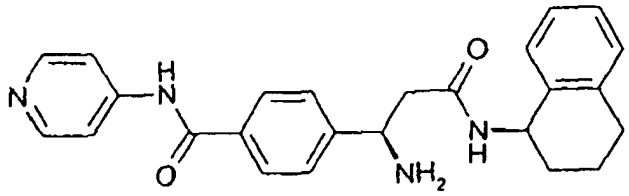
Composto 372: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(R)-1-amino-2-[(S)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



A uma do Intermediário 4 (75 mg) em DMF (0,5 M) foram adicionados TBTU (1,3 eq.), HOBt (0,2 eq.) e DIEA (3 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e foi adicionada (R)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)amina (1 eq). O DMF foi evaporado e água foi adicionada ao resíduo. O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com 2N Na_2CO_3, água e a seguir com salmoura. O composto cru foi dissolvido em 1,4-dioxano seco. O gás HCI foi borbulhado através da mistura da reação por 15 minutos. O composto do título foi purificado por HPLC preparativo (41% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1,43-1,68 ppm (m, 4H); 2,63 ppm (m, 2H); 2,90 ppm (m, 2H); 4,85 ppm (m, 2H); 6,93 ppm (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,07 ppm (m, 3H);

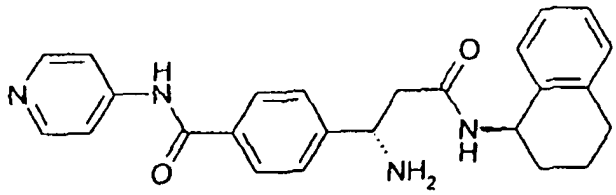
7,70 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,15 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,39 ppm (d, 2H, J = 7,2 Hz); 8,75 ppm (d, 2H, J = 7,2 Hz); 11,77 ppm (s, 1H).

Composto 373: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(R)-1-amino-2-[(R)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



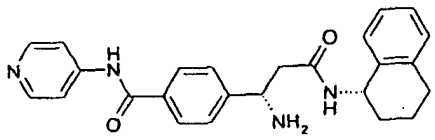
O composto 373 foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 4 e (S)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)amina (34% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1,55-1,77 ppm (m, 4H), 2,67 ppm (m, 2H), 2,92 ppm (m, 2H), 4,79 ppm (m, 2H), 6,37 ppm (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,84 ppm (m, 1 H), 7,00 ppm (m, 2H), 7,74 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,18 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,44 ppm (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,76 ppm (d, 2H, J = 7,2 Hz), 11,87 ppm (s, 1 H).

Composto 374: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(S)-1-amino-2-[(R)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 374 foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 5 e (R)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)amina (28% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6 + D_2O) 1,39-1,62 ppm (m, 4H), 2,61 ppm (m, 2H), 2,86 ppm (m, 2H), 4,73 ppm (dd, 1 H, J = 7,1 & 6,7 Hz), 4,80 ppm (dd, 1 H, J = 6,7 & 6,3 Hz), 6,85 ppm (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,64 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,06 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,27 ppm (d, 2H, J = 7,1 Hz), 8,68 ppm (d, 2H, J = 7,1 Hz).

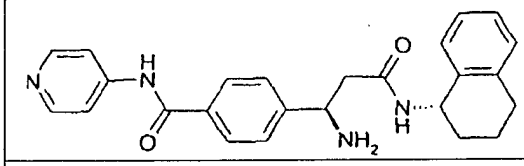
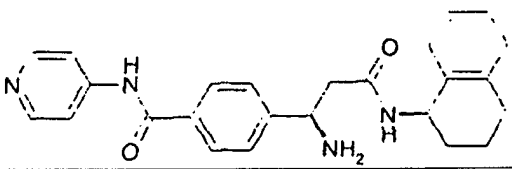
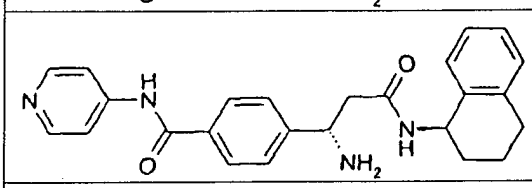
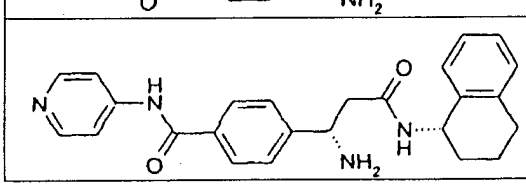
Composto 375: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(S)-1-amino-2-[(S)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



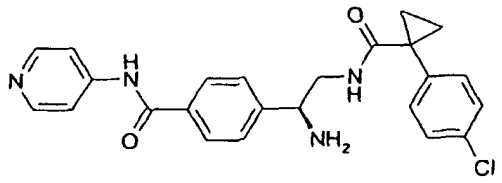
O composto do título foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 5 e (S)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)amina (54% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6 + D_2O) 1,60 ppm (m, 2H), 1,77 ppm (m, 2H), 2,61 ppm (m, 2H), 2,86 ppm (m, 2H), 4,74 ppm (m, 2H), 6,31 ppm (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,00 ppm (m, 2H), 7,68 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,08 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,29 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,68 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz).

Os resultados da inibição dos compostos preparados são mostrados de acordo com a Tabela 4.

TABELA 4

Estrutura	Composto	Configuração	IC_{50} PKCε (μM)	IC_{50} ROCK (μM)
	Composto 372	R,S	++	+++
	Composto 373	R,R	++++	++++
	Composto 374	S,R	++	+++
	Composto 375	S,S	+	+++

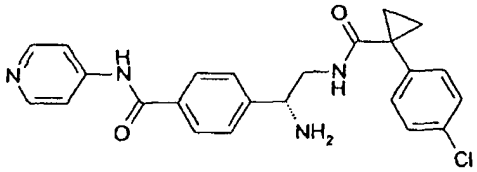
Composto 397: Sal de ácido di-clorídrico 4-((S)-1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 397 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 168 (Coluna: OD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 93/7 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 93% (HPLC quiral: coluna OD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 90/10 com DIPEA a 0,1%, Tret: 30 minutos).

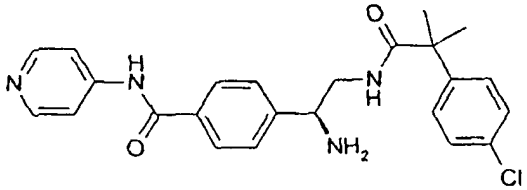
Composto 398: Sal de ácido di-clorídrico 4-((R)-1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 398 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 168 (Coluna: OD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 93/7 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 99% (HPLC quiral: coluna OD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 90/10 com DIPEA a 0,1%, Tret: 36 minutos).

Composto 399: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(S)-1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 399 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 335 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente:

hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 36,5 minutos).

Síntese alternativa do composto 399

Uma solução de dímero dicloro(p-cimene)rutênio (II) (0,05 eq.) e (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletilenediamina (0,1 eq.) em 2-propanol foi aquecida a 80 °C por uma hora para produzir o catalisador de Noyori (JACS, 1996, 118, 2521; JACS, 2005, 127, 4596).

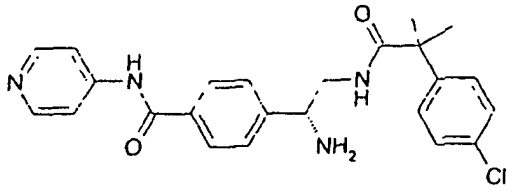
À solução de 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-acetil}-N-piridin-4-il-benzamida (300 mg, 1 eq.) em DMF (2 ml) a 0 °C foi adicionado ácido fórmico (15 eq.) e trietilamina (6 eq.) simultaneamente. A solução foi envelhecida por 10 min. e então aquecida à temperatura ambiente. À temperatura ambiente, o catalisador de Noyori foi adicionado e a mistura foi envelhecida por 24 horas a 40 °C. A mistura da reação foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o filtrado foi evaporado. O produto foi purificado através de tampão de silicagel para produzir 4-{(R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-1-hidroxi-etil}-N-piridin-4-il-benzamida em rendimento de 99% como um óleo amarelado (% ee = 94% determinado por HPLC quiral: a coluna de OJ-H, 0,46 x 250 mm, hexano / isopropanol 90/10 com 0,1 % DIPEA, T_{ret}: 68,4 min).

À solução de 4-{(R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-1-hidroxi-etil}-N-piridin-4-il-benzamida em tolueno-DMF foi adicionado DPPA (2 eq.) e DBU (2 eq.). A mistura da solução foi diluída com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente foi evaporado. A solução 4-{(S)-1-Azido-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida (% ee > 80%) foi purificada por cromatografia flash sobre silicagel (DCM/MeOH 95/5 a 4/1, rendimento

de 77%).

À solução da azida anterior em MeOH (60 ml) foi adicionada Pd/C (10%) e a mistura da reação foi agitada em ambiente de hidrogênio (1 atm) por 17 horas. A mistura da reação foi filtrada através de uma camada de Celite e lavada com MeOH. O solvente foi evaporado. A purificação por cromatografia flash sobre silicagel (DCM/MeOH 95/5 a 4/1) produziu 0,108g de uma mistura da amina desejada e difenil fosfato (subproduto da etapa anterior). Essa mistura foi dissolvida em acetato de etila e extraída com 1 M HCl. A camada aquosa foi basificada com 2M de NaOH, extraída com etil acetato (x3), lavada com água, secada sobre $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi evaporado.O excesso enantiomérico pode ser aumentado por HPLC quiral ou por cristalização.

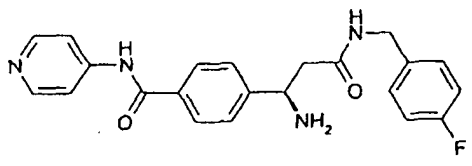
Composto 400: Sal de ácido di-clorídrico 4-((R)-1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 400 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 335 (Coluna: OD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 98,7% (HPLC quiral: coluna OD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 50,6 minutos).

Composto 401: Sal de ácido di-clorídrico 4-[(R)-1-amino-2-(4-fluoro-benzilcarbamoil)- etil]-N-piridin-4-il benzamida.

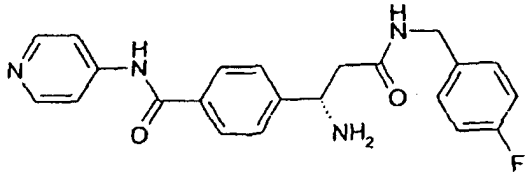


O composto 401 foi preparado segundo o protocolo descrito para o

Composto 372, iniciando do Intermediário 4 e 4-fluorobenzilamina (35% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6 + D_2O): 2,84-2,88 ppm (m, 2H), 4,11 ppm [sistema AB, 2H, J_{AB} = 35,4 Hz, (A, 4,05 ppm (d, 2H, J = 15,3 Hz)), (B, 4,17 ppm (d, 2H, J = 15,3 Hz))]; 4,68 ppm (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,94 ppm (d, 4H, J_{H-F} = 7,5 Hz); 7,60 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,99 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,26 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz); 8,65 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz).

% ee = 99% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 23 minutos).

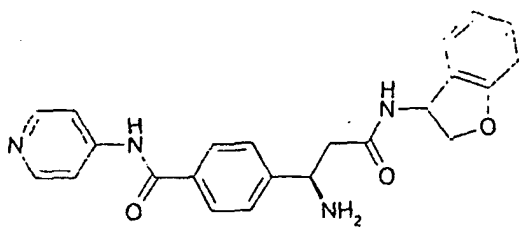
Composto 402: Sal de ácido di-clorídrico 4-[(S)-1-amino-2-(4-fluoro-benzilcarbamoil)- etil]-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 402 foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 5 e 4-fluorobenzilamina (21% de rendimento, pó branco). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6 + D_2O): 2,84-2,88 ppm (m, 2H), 4,11 ppm [sistema AB, 2H, J_{AB} = 35,4 Hz, (A, 4,05 ppm (d, 2H, J = 15,3 Hz)), (B, 4,17 ppm (d, 2H, J = 15,3 Hz))]; 4,68 ppm (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,94 ppm (d, 4H, J_{H-F} = 7,5 Hz); 7,60 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,99 ppm (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,26 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz); 8,65 ppm (d, 2H, J = 7,3 Hz).

% ee = 97% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 80/20 com DIPEA a 0,1%, Tret: 21 minutos).

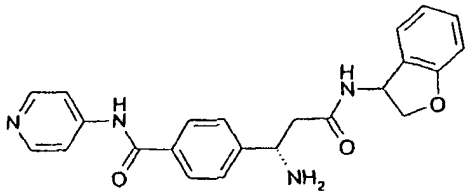
Composto 403: Sal de ácido di-clorídrico 4-[(R)-1-amino-2-(2,3-diidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 403 foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 4 e Intermediário 17 (% de

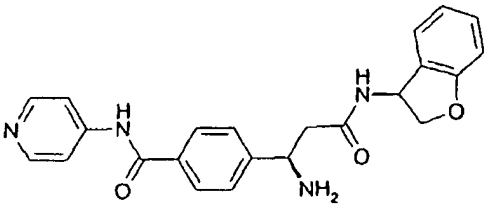
rendimento, pó bege). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 2,80-2,95 ppm (m, 2H), 3,99 ppm [ddd, 2H, diastereoisômero 1, J_1 = 51,5 Hz, J_2 = 9,2 Hz, J_3 = 4,6 Hz); 4,54-4,62 ppm (m, 2H, diastereoisômero 2); 4,73-4,76 ppm (m, 1H); 5,35-5,40 ppm (m, 1H); 6,75-6,90 ppm (m, 2H); 7,13-7,21 ppm (m, 2H); 7,68 ppm (dd, 2H, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 4,0 Hz); 8,11 ppm (d, 2H, J = 8,0 Hz); 8,35-8,40 ppm (m, 2H); 8,65-8,80 ppm (m, 2H); 8,74 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 11,71 ppm (s, 1H).

Composto 404: Sal de ácido di-clorídrico 4-[(S)-1-amino-2-(2,3-diidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 404 foi preparado segundo o protocolo descrito para o Composto 372, iniciando do Intermediário 5 e Intermediário 17 (% de rendimento, pó bege). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 2,80-2,95 ppm (m, 2H), 3,99 ppm [ddd, 2H, diastereoisômero 1, J_1 = 51,5 Hz, J_2 = 9,2 Hz, J_3 = 4,6 Hz); 4,54-4,62 ppm (m, 2H, diastereoisômero 2); 4,73-4,76 ppm (m, 1H); 5,35-5,40 ppm (m, 1H); 6,75-6,90 ppm (m, 2H); 7,13-7,21 ppm (m, 2H); 7,68 ppm (dd, 2H, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 4,0 Hz); 8,11 ppm (d, 2H, J = 8,0 Hz); 8,35-8,40 ppm (m, 2H); 8,65-8,80 ppm (m, 2H); 8,74 ppm (d, 2H, J = 6,4 Hz); 11,71 ppm (s, 1H).

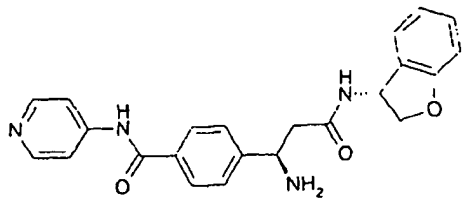
Composto 405: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(R)-1-amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 405 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 403 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5μm; Solvente: hexano/etanol 87/13 com DIPEA a 0,1%).

% de = 98% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 45 minutos).

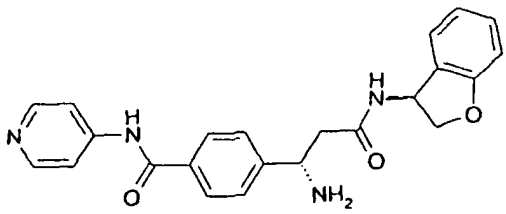
Composto 406: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(R)-1-amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 406 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 403 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 87/13 com DIPEA a 0,1%).

% de = 98% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 53 minutos).

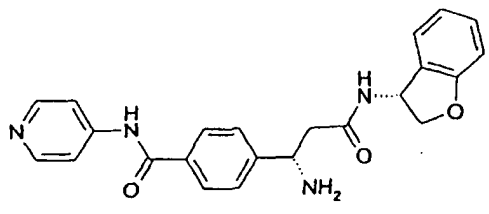
Composto 407: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(S)-1-amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 407 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 404 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 87/15 com DIPEA a 0,1%).

% de = 99,5% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 62 minutos).

Composto 408: Sal de ácido di-clorídrico 4-{(S)-1-amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.

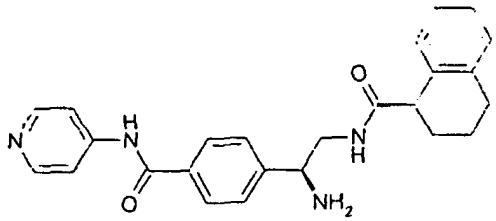


O composto 408 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo

do Composto 404 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%).

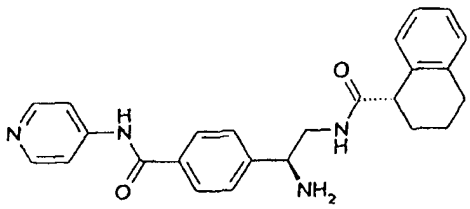
% de = 98% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 39 minutos).

Composto 409: Ácido (R)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



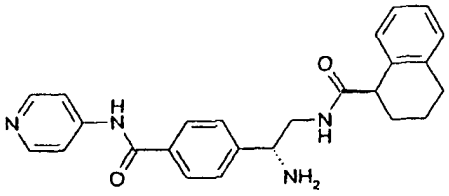
O composto 409 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 350.

Composto 410: Ácido (S)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



O composto 410 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 350.

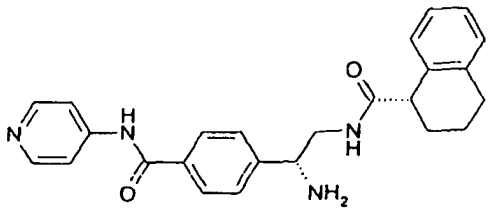
Composto 411: Ácido (R)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



O composto 411 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo

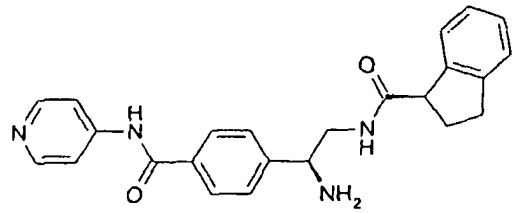
do Composto 350.

Composto 412: Ácido (S)-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



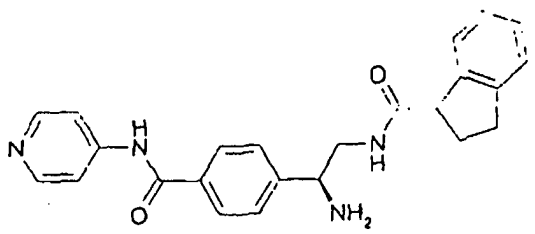
O composto 412 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 350.

Composto 413: Ácido (R)-indan-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



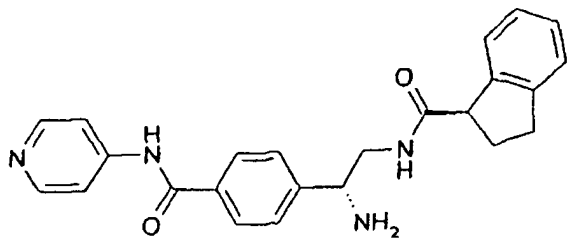
O composto 413 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 351.

Composto 414: Ácido (S)-indan-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



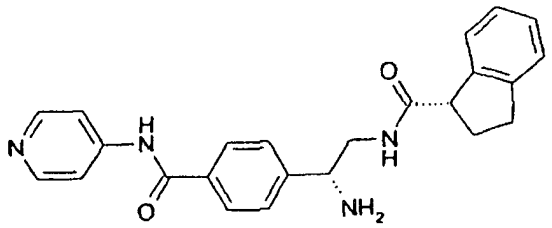
O composto 414 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 351.

Composto 415: Ácido (R)-indan-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



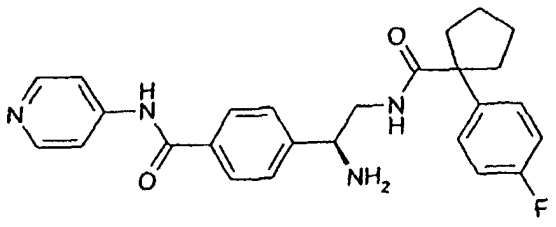
O composto 415 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 351.

Composto 416: Ácido (S)-indan-1-carboxílico Sal de ácido di-clorídrico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida.



O composto 416 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 351.

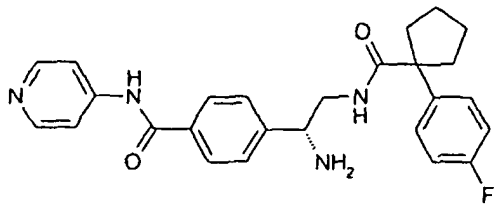
Composto 417: Sal de ácido di-clorídrico 4-((S)-1-amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 417 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 336 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 38 minutos).

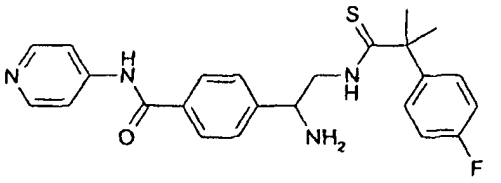
Composto 418: Sal de ácido di-clorídrico 4-((R)-1-amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]amino}-etil)-N-piridin-4-il benzamida.



O composto 418 foi obtido por separação de HPLC quiral preparativo do Composto 336 (Coluna: AD-H, 10 x 250 mm, 5µm; Solvente: hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%).

% ee = 100% (HPLC quiral: coluna AD-H, 0,46 x 250 mm, hexano/etanol 85/15 com DIPEA a 0,1%, Tret: 48 minutos).

Composto 419: Sal de ácido di-clorídrico 4-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiopropionilamino]-etil}-N-piridin-4-il benzamida.



Uma solução de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propiônico (400 mg) e reagente de Davy (2,4-Bis-metilsulfanil-[1,3,2,4]ditiadifosfetano 2,4-dissulfeto, 1,5 eq.) em tolueno (15 ml) foi aquecida por microondas a 140°C por 40 minutos. A mistura da reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O produto cru foi purificado por cromatografia de flash (Eluente: pentano, Rf = 0,17) para fornecer o ácido metil éster 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-ditiopropiônico como um óleo amarelo (46% de rendimento).

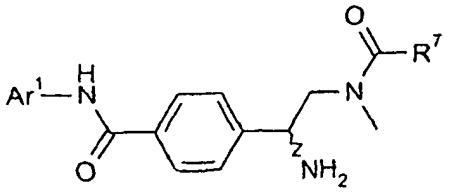
Uma solução de ácido metil éster 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-ditiopropiônico (220 mg), Intermediário 4 (1 eq.) e trietilamina foi agitada a 65°C por 10 dias. A mistura da reação foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de flash (eluente: DCM a DCM/MeOH 96/4) para fornecer o ácido tert-butil éster {2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiopropionilamino]-1-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-carbâmico. O composto do título foi obtido após as desproteção do grupo tert-butiloxi como um pó amarelo pálido (15% de rendimento).

Os resultados de inibição dos compostos 397 a 419 são mostrados de acordo com a tabela 5.

TABELA 5

Nome	Composto	IC_{50} μM PKCε	IC_{50} μM ROCK
4-((S)-1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 397	++++	+++
4-((R)-1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 398	++	++
4-{(S)-1-Amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 399	++++	+++
4-{(R)-1-Amino-2-[2-2(4-cloro-fenil)-2metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 400	++	++
4-[(R)-1-Amino-2-(4-fluoro-benilcarbamoil)-etil]- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 401	++++	+++
4-[(S)-1-Amino-2-(4-fluoro-benilcarbamoil)-etil]- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 402	+++	+++
4-[(R)-1-Amino-2-(2,3-diidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 403	++++	++++
4-[(S)-1-Amino-2-(2,3-diidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 404	++	+++
4-{(R)-1-Amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 405	++++	++++
4-{(R)-1-Amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 406	+++	+++
4-{(S)-1-Amino-2-[(S)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 407	nd	nd
4-{(S)-1-Amino-2-[(R)-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)carbamoil]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 408	nd	nd
Ácido (R)-1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 409	nd	nd
Ácido (S)-1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 410	nd	nd
Ácido (R)-1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 411	nd	nd
Ácido (S)-1,2,3,4-Tetraidro-naftaleno-1-carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 412	nd	nd
Ácido (R)-Indan-1-carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 413	nd	nd
Ácido (S)-Indan-1-carboxílico {(S)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 414	nf	nf
Ácido (R)-Indan-1-carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 415	nd	nd
Ácido (S)-Indan-1-carboxílico {(R)-2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-amida	Composto 416	nd	nd
4-((S)-1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 417	++++	+++
4-((R)-1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 418	+++	++
4-{1-Amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiopropionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 419	++++	+++

A Tabela 6 mostra os resultados dos compostos da Fórmula XV. Conforme usado aqui, o termo "nd" significa "ainda não determinado" e "Pr" é Protocolo.



XV

TABELA 6

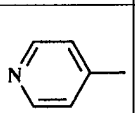
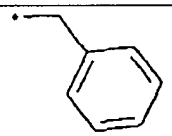
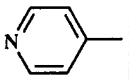
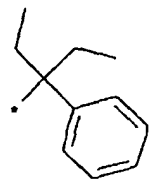
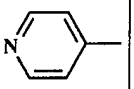
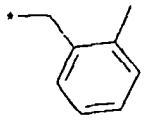
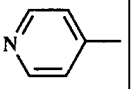
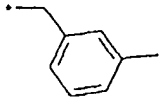
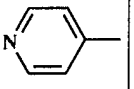
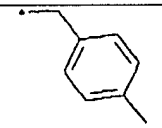
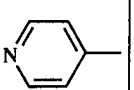
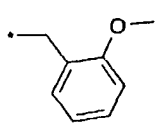
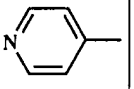
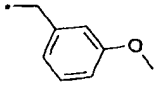
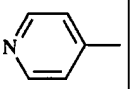
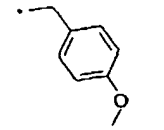
Nome	Composto	Ar^1-	-R^7	Pr	IC_{50} μM PKCε	IC_{50} μM ROCK
4-[1-Amino-2-(metil-fenilacetil-amino)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 420			B	+	++
4-[1-Amino-2-(2-etil-2-fenil-butiril)-metil-amino]-etil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 421			B	nd	nd
4-{1-Amino-2-[metil-(2-o-tolil-acetil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 422			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-m-tolil-acetil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 423			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-p-tolil-acetil)-amino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 424			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 425			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 426			B	+	+++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 427			B	+	+++

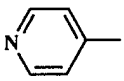
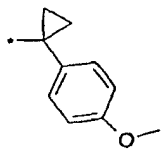
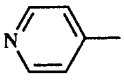
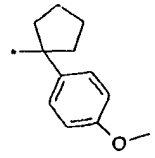
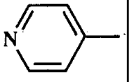
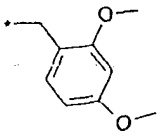
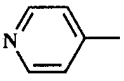
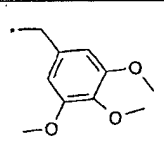
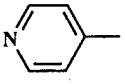
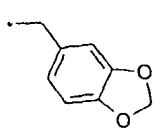
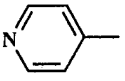
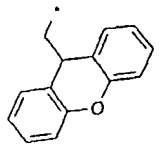
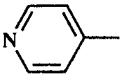
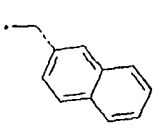
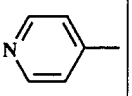
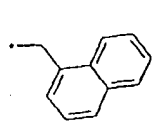
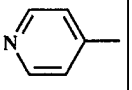
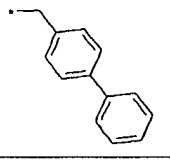
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**-R^7**	**Pr**	**IC$_{50}$ µM PKCε**	**IC$_{50}$ µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 428			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 429			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 430			B	+	+++
4-(1-Amino-2-{[2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 431			B	nd	+
4-{1-Amino-2-[(2-benzol[1,3]dioxol-5-il-acetil)-methtil-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 432			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-9H-xanten-9-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 433			B	nd	nd
4-{1-Amino-2-[metil-(2-naftalen-2-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 434			B	++	+++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-naftalen-1-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 435			B	+	++
4-{1-Amino-2-[(2-bifenil-4-il-acetil)-metil-amino}-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 436			B	+	++

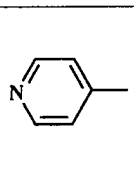
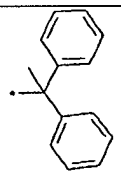
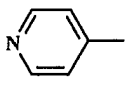
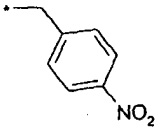
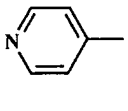
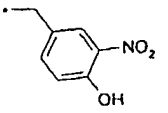
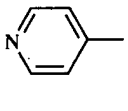
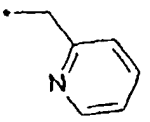
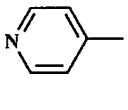
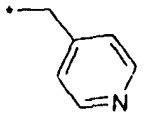
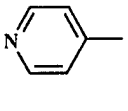
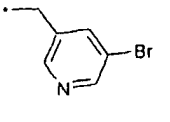
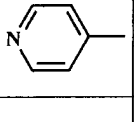
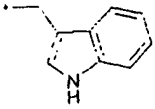
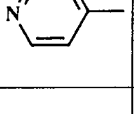
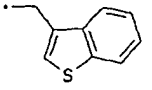
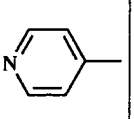
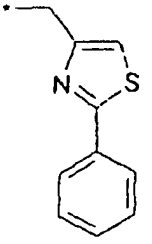
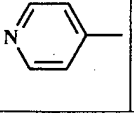
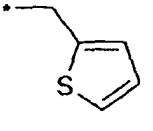
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-{1-Amino-2-[(2,2-difenil-propionil)-metil-amino}-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 437			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(4-nitro-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 438			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(4-hidroxy-3-nitro-fenil)-acetil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 439			B	+	+++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-piridin-2-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 440			B	nd	nd
4-{1-Amino-2-[metil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 441			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetil]-metil-amino}-etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 442			B	+	++
4-{1-Amino-2-[(2-1H-idol-3-il)-metil-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 443			B	+	++
4-{1-Amino-2-[(2-benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-metil-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 444			B	+	++
4-(1-Amino-2-(metil-[2-(2-fenil-tiazol-4-il)-acetil]-amino}- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 445			B	+	++
4-{1-Amino-2-(metil-(2-tiofen-2-il-acetil)-amino]-etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 446			B	nd	nd

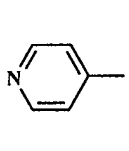
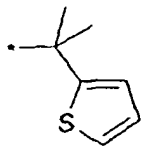
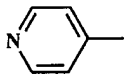
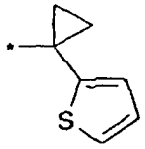
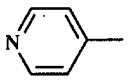
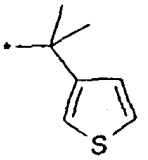
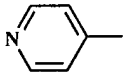
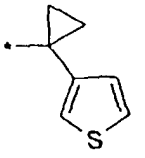
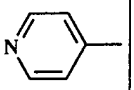
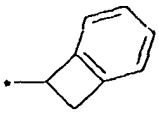
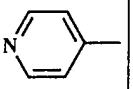
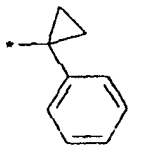
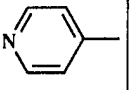
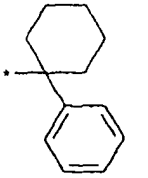
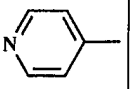
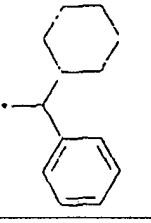
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-{1-Amino-2-[metil-(2-metil-2-tiofen-2-il-propioni)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 447			B	++	++
4-{1-Amino-2-[metil-(1-tiofen-2-il-ciclopropanocarbonil)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 448			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(2-metil-2-tiofen-3-il-propioni)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 4449			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(1-tiofen-3-il-ciclopropanocarbonil)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 450			B	+	++
Ácido Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-metil-amida	Composto 451			B	+	+++
4-{1-Amino-2-[metil-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 452			B	+	++
4-{1-Amino-2-[metil-(1-fenil-cicloexanecarbonil)-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 453			B	nd	nd
4-{1-Amino-2-[(2-cicloexil-2-fenil-acetil)-metil-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 454			B	nd	nd

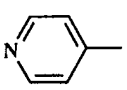
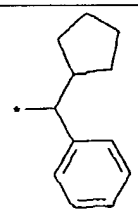
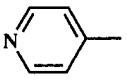
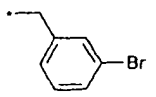
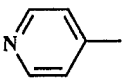
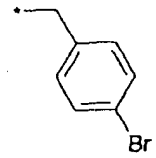
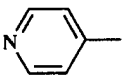
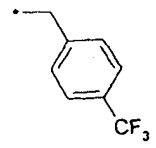
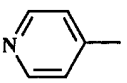
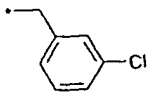
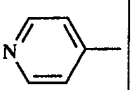
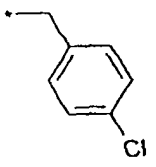
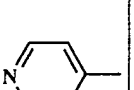
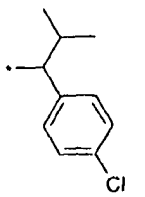
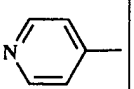
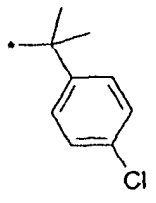
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-{1-Amino-2-[(2-ciclopentil-2-fenil-acetil)-metil-amino]- etil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 455			B	+	+
4-(1-Amino-2-{[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 456			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-bromo-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 457			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 458			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3-cloro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 459			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 460			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiril]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 461			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 462			C	++	++

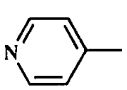
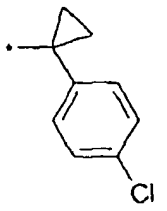
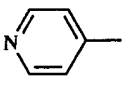
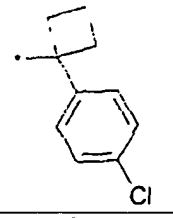
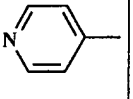
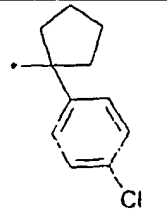
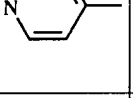
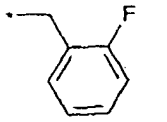
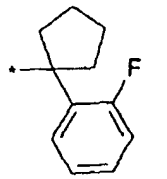
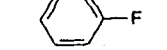
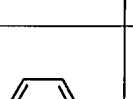
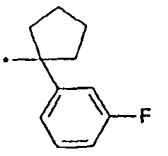
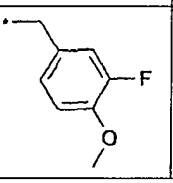
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 463			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 464			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 465			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 466			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 467			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 468			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 469			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 470			B	+	++

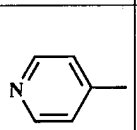
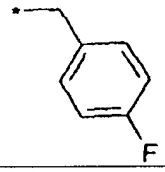
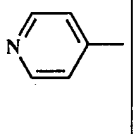
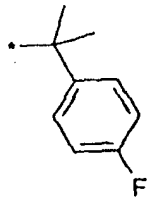
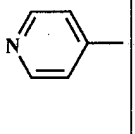
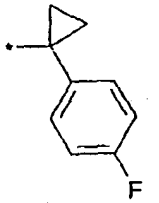
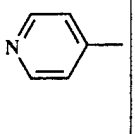
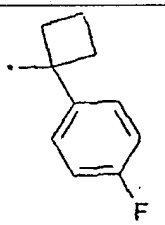
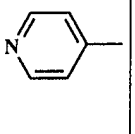
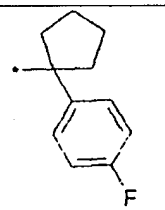
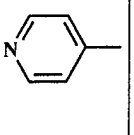
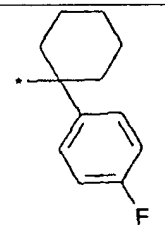
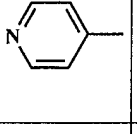
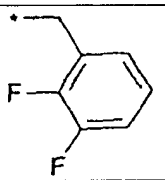
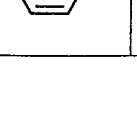
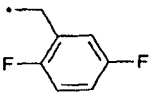
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 471			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 472			C	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 473			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 474			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 475			C	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(4-fluoro-fenil)-cicloexanocarbonil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 476			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 477			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2,5-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 478			B	+	++

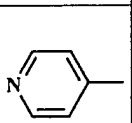
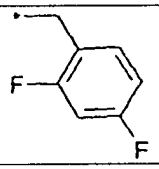
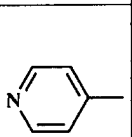
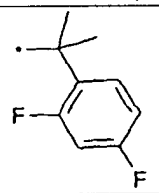
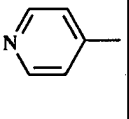
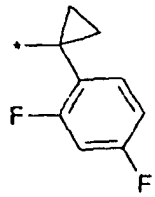
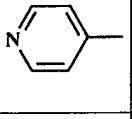
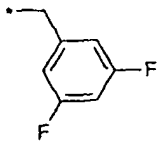
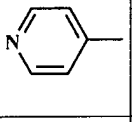
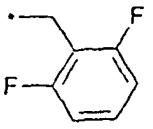
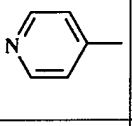
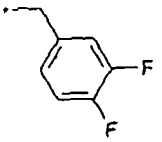
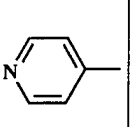
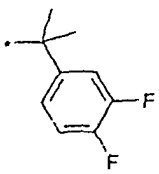
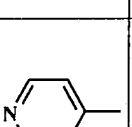
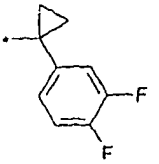
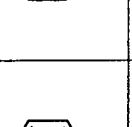
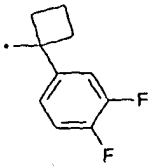
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 479			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propionil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 480			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 481			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 482			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 483			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 484			C	nd	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propionil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 485			C	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 486			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 487			B	++	++

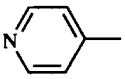
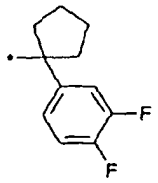
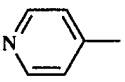
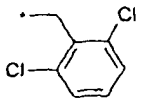
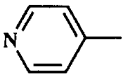
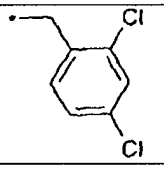
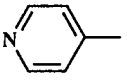
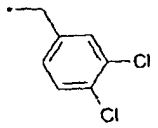
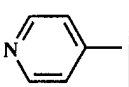
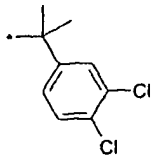
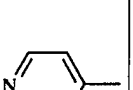
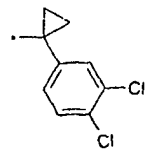
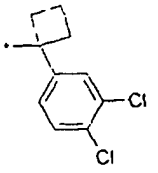
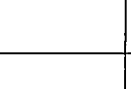
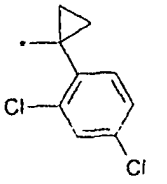
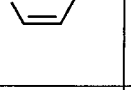
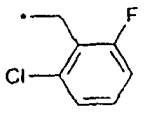
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 488			B	++	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 489			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(2,4-dicloro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 490			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3,4-dicloro-fenil)-acetil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 491			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 492			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 493			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 494			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 495			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 496			B	+	++

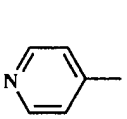
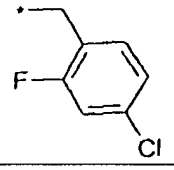
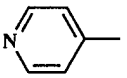
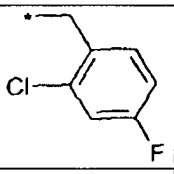
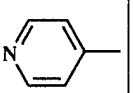
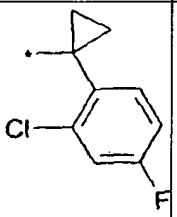
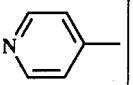
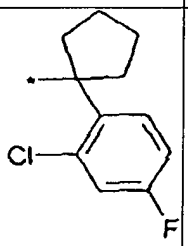
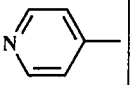
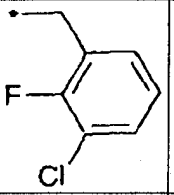
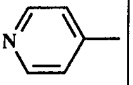
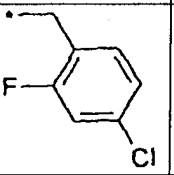
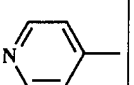
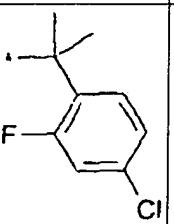
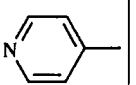
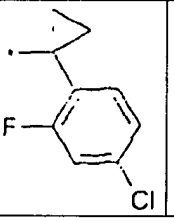
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 497			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 498			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 499			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 500			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 501			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-metil- amino}- etil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 502			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 503			B	nd	nd
4-(1-Amino-2-{[1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 504			B	++	++

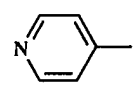
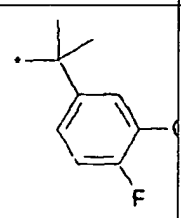
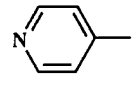
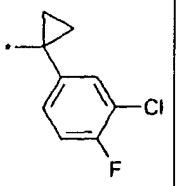
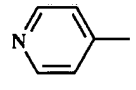
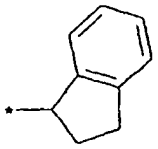
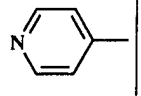
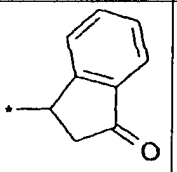
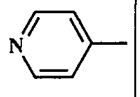
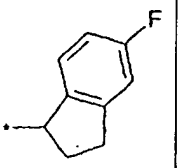
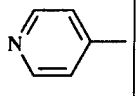
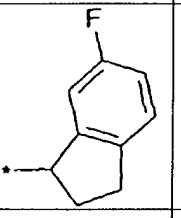
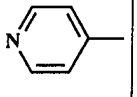
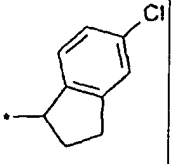
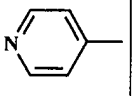
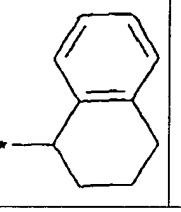
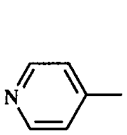
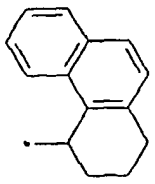
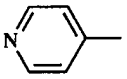
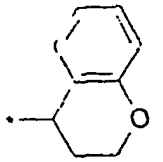
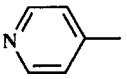
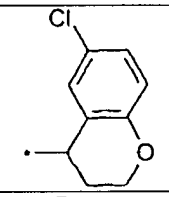
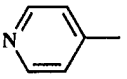
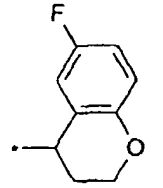
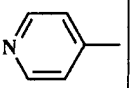
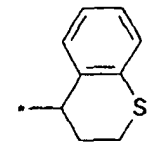
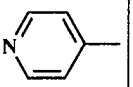
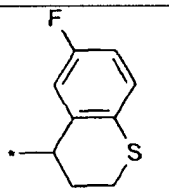
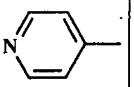
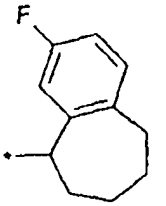
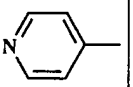
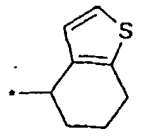
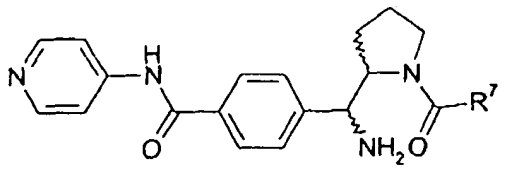
TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(1-Amino-2-{[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 505			B	+	++
4-(1-Amino-2-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metil- amino}- etil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 506			B	+	++
Ácido Indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 507			B	+	++
3-Oxo-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 508			B	nd	++
Ácido 5-Fluoro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 509			B	nd	nd
Ácido 6-Fluoro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 510			B	nd	nd
Ácido 5-Cloro-indan-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 511			B	nd	nd
Ácido 1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 512			B	+	++

TABELA 6 (continuação)						
Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
Ácido 1,2,3,4-Tetraidro-fenantreno-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 513			B	nd	nd
Ácido Croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 514			B	+	++
Ácido 6-Cloro-croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 515			B	+	++
Ácido 6-Fluoro-croman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etril}-metil-amida	Composto 516			B	+	++
Ácido tiocroman-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-metil-amida	Composto 517			B	+	++
Ácido 6-Fluoro-tiocroman-4- carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-metil-amida	Composto 518			B	+	+
Ácido 6,7,8,9-Tetraidro-5H-benzocicloepteno-5-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-metil-amida	Composto 519			B	nd	dn
Ácido 4,5,6,7-Tetraidro-benzo[b]tiofeno-4-carboxílico {2-amino-2-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}-metil-amida	Composto 520			B	+	++

A Tabela 7 mostra os resultados dos compostos da Fórmula XV. Conforme usado aqui, o termo "nd" significa "ainda não determinado" e "Pr" é Protocolo.



XVI

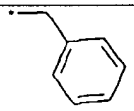
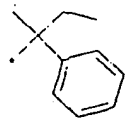
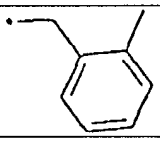
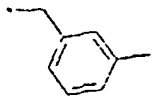
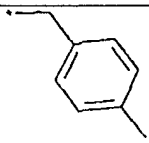
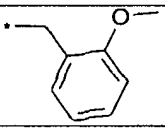
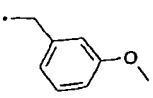
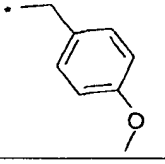
TABELA 7					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-[Amino-(1-fenilacetil-pirrolidin-2-il)-metil]-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 521		B	++	+++
4-{Amino-[1-(2-etil-2-fenil-butiril)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 522		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(2-o-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 523		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(2-m-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 524		B	+	++
4-{Amino-[1-(2-p-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 525		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 526		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 527		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 528		B	++	+++

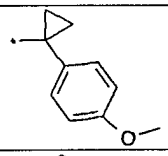
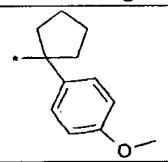
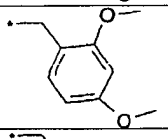
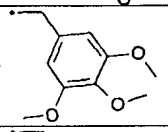
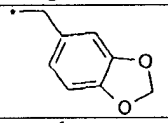
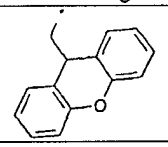
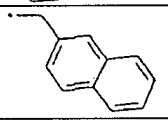
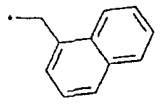
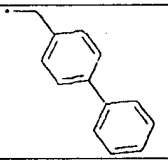
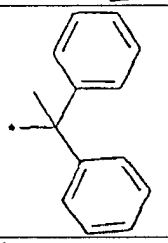
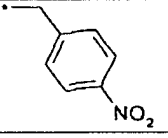
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} μM PKCε**	**IC_{50} μM ROCK**
4-(Amino-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 529		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 530		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 531		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 532		B	+	++
4-{Amino-[1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 533		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 534		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(2-naftalen-2-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 535		B	++	++
4-{Amino-[1-(2-naftalen-1-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 536		B	++	++
4-{Amino-[1-(2-bifenil-4-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 537		B	++	++
4-{Amino-[1-(2,2-difenil-propinil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 538		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[2-(4-nitro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 539		B	nd	nd

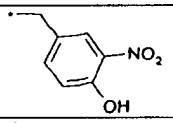
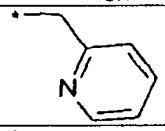
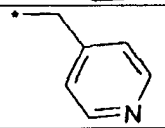
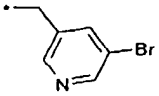
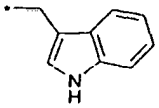
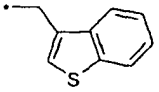
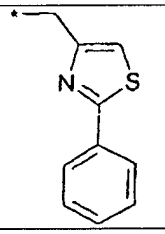
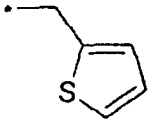
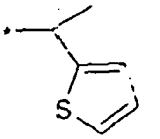
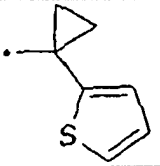
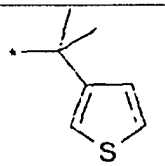
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 540		B	+	++
4-{Amino-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 541		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 542		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 543		B	+	++
4-{Amino-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 544		B	++	++
4-{Amino-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 545		B	++	+++
4-(Amino-{1-[2-(2-fenil-tiazol-4-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 546		B	++	++
4-{Amino-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 547		B	+	+++
4-{Amino-[1-(2-metil-2-tiofen-2-il-propionil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 548		B	++	++
4-{Amino-[1-(1-tiofen-2-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 549		B	+	++
4-{Amino-[1-(2-metil-2-tiofen-3-il-propionil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 550		B	nd	++

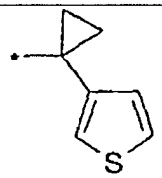
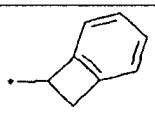
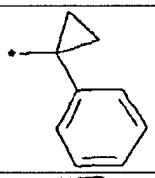
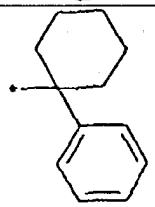
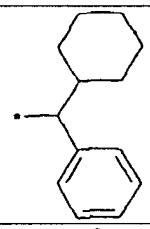
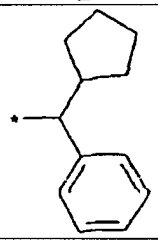
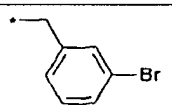
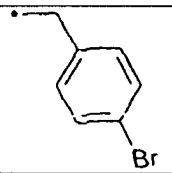
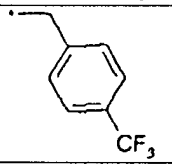
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-{Amino-[1-(1-tiofen-3-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 551		B	+	++
4-{Amino-[1-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 552		B	+	+++
4-{Amino-[1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 553		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(1-fenil-cicloexanocarbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 554		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(2-cicloexil-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 555		B	++	++
4-{Amino-[1-(2-ciclopentil-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-metil}-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 556		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 557		B	++	+++
4-(Amino-{1-[2-(4-bromo-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 558		B	++	+++
4-(Amino-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 559		B	+	++

TABELA 7 (continuação)

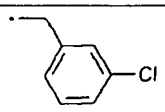
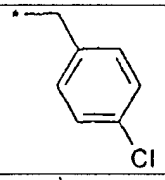
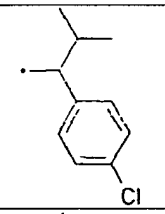
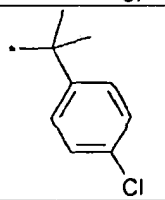
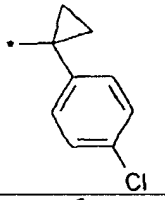
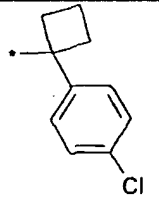
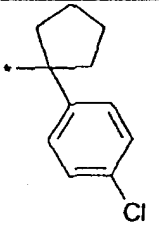
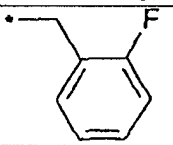
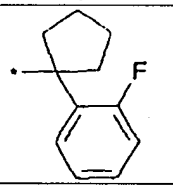
Nome	Composto	-R^7	Pr	IC_{50} µM PKCε	IC_{50} µM ROCK
4-(Amino-{1-[2-(3-cloro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 560		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 561		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(4-cloro-fenil)-3-metil-buril]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 562		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 563		C	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 564		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 565		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopetanecarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 566		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 567		B	+	+++
4-(Amino-{1-[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopetanecarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 568		B	nd	nd

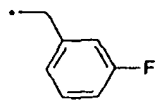
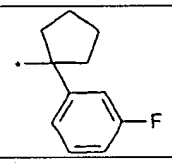
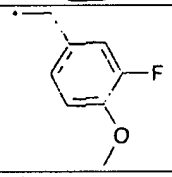
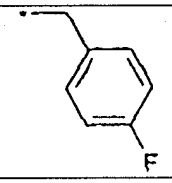
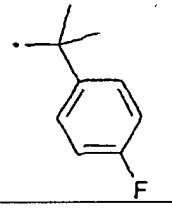
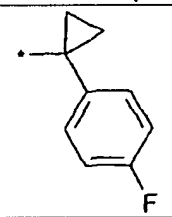
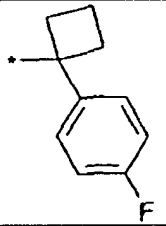
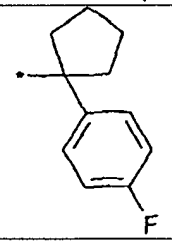
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 568		B	+	++
4-(Amino-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 570		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 571		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 572		C	+	++
4-(Amino-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 573		C	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 574		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 575		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 576		C	++	++

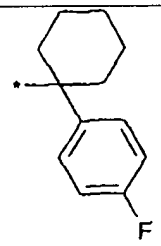
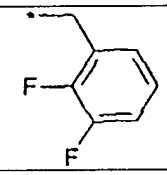
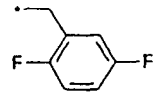
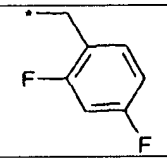
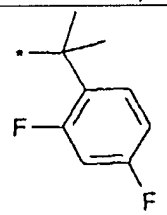
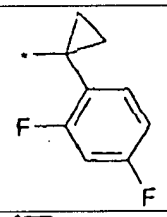
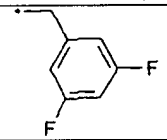
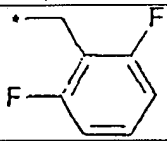
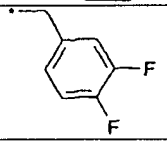
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-cicloexanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 577		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[2-(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 578		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(2,5-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 579		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 580		B	++	+++
4-(Amino-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 581		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 582		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 583		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 584		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 585		B	nd	nd

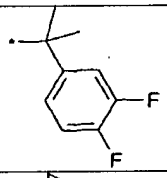
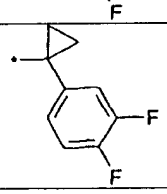
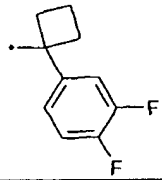
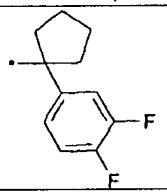
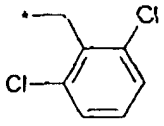
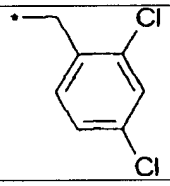
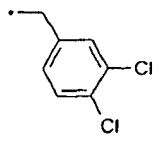
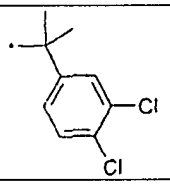
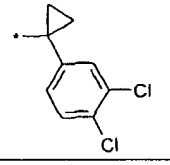
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 586		C	++	++
4-(Amino-{1-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 587		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 588		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 589		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 590		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 591		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 592		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 593		B	+	++
4-(Amino-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 594		B	++	++

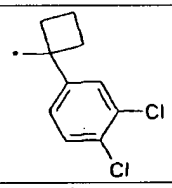
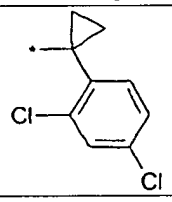
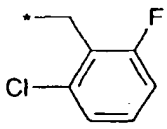
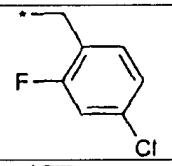
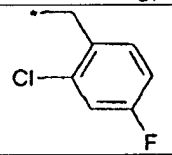
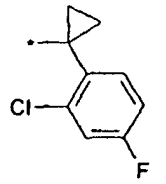
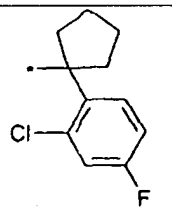
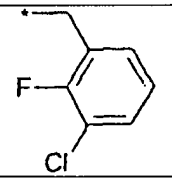
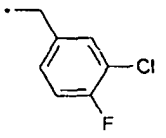
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 595		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 596		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 597		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 598		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 599		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 600		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 601		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 602		B	+	++
4-(Amino-{1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 603		B	++	+++

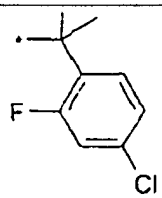
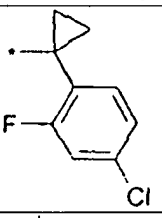
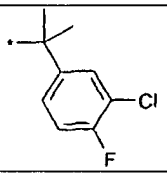
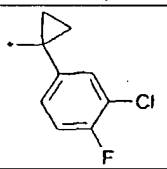
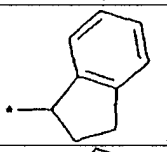
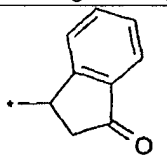
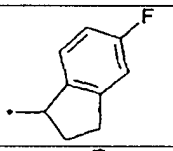
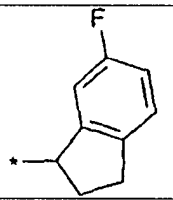
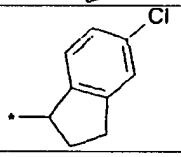
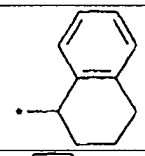
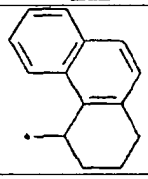
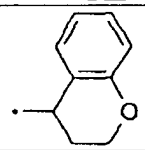
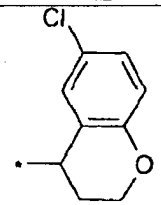
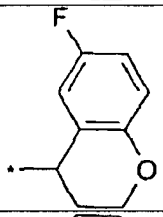
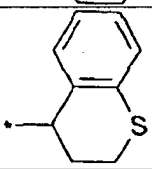
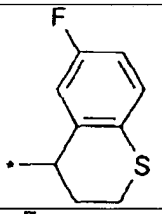
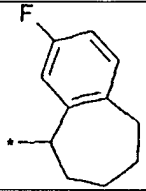
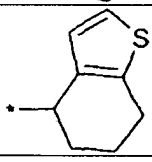
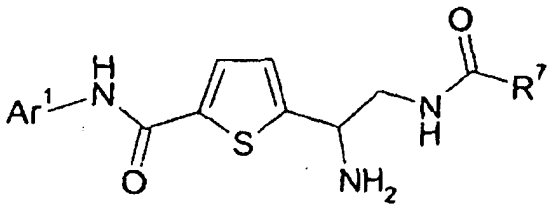
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-(Amino-{1-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 604		B	nd	nd
4-(Amino-{1-[1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 605		B	++	++
4-(Amino-{1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 606		B	++	++
4-(Amino-{1-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-2-il}-metil)-N-piridin-4-il-benzamida	Composto 607		B	++	++
4-{Amino-[1-(indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 608		B	++	++
4-{Amino-[1-(3-oxo-indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 609		B	++	++
4-{Amino-[1-(5-fluoro-indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 610		B	+	++
4-{Amino-[1-(6-fluoro-indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 611		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(5-cloro-indano-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 612		B	nd	nd

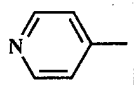
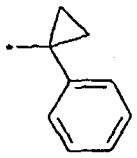
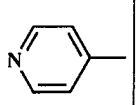
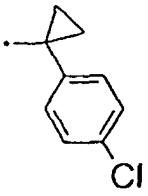
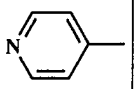
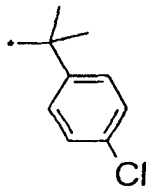
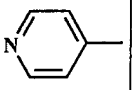
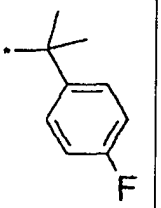
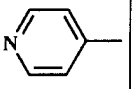
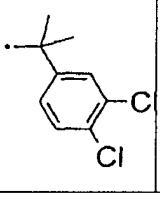
TABELA 7 (continuação)					
Nome	**Composto**	**-R^7**	**Pr**	**IC_{50} µM PKCε**	**IC_{50} µM ROCK**
4-{Amino-[1-(1,2,3,4-tetraidro-naftalene-1-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 613		B	++	++
4-{Amino-[1-(1,2,3,4-tetraidro-fenantreno-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 614		B	nd	nd
4-{Amino-[1-(croman-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil}- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 615		B	+	++
4-{Amino-[1-(6-cloro-croman-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 616		B	++	++
4-{Amino-[1-(6-fluoro-croman-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 617		B	++	++
4-{Amino-[1-(tiocroman-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 618		B	++	++
4-{Amino-[1-(6-fluoro-tiocroman-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 619		B	++	++
4-{Amino-[1-(3-fluoro-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloepteno-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 620		B	+	+
4-{Amino-[1-(4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofene-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metil)- N-piridin-4-il-benzamida	Composto 621		B	++	+++

A Tabela 8 mostra os resultados dos compostos da Fórmula XV. Conforme usado aqui, o termo "nd" significa "ainda não determinado" e "Pr" é Protocolo.



XVI

TABELA 8

Nome	**Composto**	**Ar^1-**	**$-R^7$**	**$IC_{50}\mu M$ PKCε**	**$IC_{50}\mu M$ ROCK**
Ácido 5-{1-Amino-2-[(fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-etil}-tiofeno-2-carboxílico piridin-4-ilamida	Composto 656			nd	nd
Ácido piridin-4-ilamida 5-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-tiofeno-2-carboxílico	Composto 657			Nd	Nd
Ácido piridin-4-ilamida 5-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-tiofeno-2-carboxílico	Composto 658			Nd	Nd
Ácido piridin-4-ilamida 5-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-tiofeno-2-carboxílico	Composto 659			Nd	Nd
Ácido piridin-4-ilamida 5-{1-amino-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-tiofeno-2-carboxílico	Composto 660			Nd	Nd

Os resultados da inibição de alguns compostos da invenção sobre a atividade do PKC teta são mostrados na Tabela 9.

TABELA 9		
Composto	**Nome**	**IC_{50}PKCθ (μM)**
Composto 168	di-cloridrato de 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocaronil]-amino}-etil)-N-piridin-4-il-benzamida	+++
Composto 335	4-{1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-*N*-piridin-4-il-benzamida	+++
Composto 399	Sal ácido di-cloridrato de 4-{(S)-1-amino-2-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-N-piridin-4-il-benzamida	++++
Composto 339	4-{1-amino-2-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionilamino]-etil}-*N*-piridin-4-il-benzamida	++++
Composto 371	Sal ácido de di-cloridrato 4-(1-amino-2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino}-etil)-*N*-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-benzamida	++++

A presente invenção engloba os compostos de 1 a 662 e seus estereoisômeros, tautômeros, racêmicos e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitos.

Atividade biológica no PKC epsilon e PKC teta

Os compostos, segundo a presente invenção, são inibidores dos novos PKCs, epsilon e teta, e são particularmente adequados para tratar uma variedade de doenças auto-imunes e inflamatórias. A PKCε exerce um papel na expressão da citoquina mediada pelo receptor *Toll-like* (TLR 4) em macrófagos e células dendríticas. Inibidores da PKCε prejudicam a produção de citoquinas inflamatórias, incluindo a TNFα de macrófagos e secreções IL-12 de células dendríticas.

Os compostos da invenção são inibidores particularmente potentes e oralmente biodisponíveis, tanto para a PKCθ como para a PKCε.

Os compostos são oralmente ativos e foram avaliados *in vivo* em modelos de inflamações e doenças auto-imunes.

Os presentes compostos fornecem, portanto, uma abordagem oral para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

Potência e Seletividade

A potência e a seletividade dos compostos da invenção foi avaliada quanto a cinases proximamente relacionadas (dados não mostrados).

Os compostos da invenção são particularmente seletivos, são particularmente potentes (escala nanomolar) e são particularmente seletivas para PKCθ e PKCε e ROCK em comparação às quinases de proteína proximamente relacionadas da família AGC, como a PKA e a PKB.

Modelos Celulares para inibidores da PKCε

Os modelos celulares foram usados para avaliar o potencial de potência *in vivo* dos inibidores PKCε.

Considerando-se que o ensaio-relatório está focado em inibições específicas da PKC em um sistema recombinante, o ensaio de monócitos é um ensaio biomarcador que pode ser executado em monócitos isolados, sangue integral e *in vivo,* após a redução farmacológica de produção de citoquina.

Ensaio-relatório

O ensaio-relatório explora o efeito da expressão exagerada do PKCε na ativação da quinase e da fosforilação de um fator de transcrição para se avaliar a potência e seletividade dos inibidores da PKCε em um contexto celular.

Foi demonstrado por Jae-Won Soh *et al* (MCB, Fevereiro de 1999, p1313-1324) que a expressão exagerada de PKC epsilon resulta na ativação do percurso MAPK (c-raf/MEK/ERK) levando à ativação fator de transcrição Elk. Este evento pode ser monitorado utilizando-se o sistema de ensaio PathDetect Trans Reporter (Stratagene): código pFA2-ELK para uma proteína de fusão entre o domínio de fixação Gal4 DNA e o domínio de transativação do Elk, o que desencadeia a expressão de um gene relatador da fosfatase

alcalina secretada (SEAP).

Os compostos são incubados com linhas de célula relatadoras que, ou superexpressam a PKCε, levando a uma ativação continuada da quinase, ou imitam células transfectadas. A inibição do sinal induzido pela PKCε na ausência de um efeito no nível basal (imitação de células transfectadas) é indicativa da inibição seletiva da PKCε.

Os compostos da invenção demonstraram potência e seletividade neste ensaio-relatório. Para posicionar esses dados, os resultados obtidos foram comparados com os resultados obtidos com bisindolilmaleimida (BIM I) neste ensaio. A BIM I é o mais potente, embora não seletivo, inibidor da PKCε conhecido na literatura.

Os resultados demonstram que o composto da presente invenção é, ao menos, tão potente ou 10 vezes mais potente do que a BIM I. Por exemplo, os compostos 335, 339, 340, 356, 371 e 399 têm IC50 < 5 μM.

Liberação de TNF por indução de LPS no sangue integral humano:

Este ensaio é baseado na observação de que a liberação de TNF-alpha induzida por lipopolisacarídeos (LPS) em monócitos/macrófagos humanos é, em parte, dependente da PKCε (Antonio Castrillo *et al* J Exp Med. Nov. 2001 p1231-1242) e da ROCK (Jean-Pierre Segain *et al*, *Gastroenterology,* 2003 124 p1180-1187).

Monócitos e macrófagos de diferentes fontes podem ser utilizados: dois exemplos são mostrados abaixo.

Sangue humano é coletado em tubos de heparina e transferidos para placas de cultura de tecido. As amostras sanguíneas são pré-incubadas com composto por 1 hora antes da estimulação com LPS. Dezoito horas mais tarde, as células são centrifugadas para baixo e o sobrenadante é analisado quanto a TNF-alpha, utilizando-se o padrão ELISA (R&D Systems).

Macrófagos elicitados de tioglicolato de camundongos são transferidos para placas de cultura de tecidos. Macrófagos são pré-incubados com o composto por 1 hora antes da estimulação com LPS. Três horas mais

tarde, o meio de cultura do tecido pode ser analisado quanto a TNF-alpha.

Dados (IC50) (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de inibir a liberação de TNF induzido por LPS no sangue humano integral.

Liberação de TNFα induzida por LPS *in vitro* (ensaio biomarcador)

Além do ensaio-relatório, o qual se baseia na expressão exagerada da PKCε, foi utilizado um ensaio celular para medição da atividade da PKCε em um contexto fisiológico.

Este ensaio foi baseado na observação de que a liberação de TNFα induzida por LPS em monócitos/macrófagos é dependente da PKCε.

O ensaio pode ser executado *in vitro* bem como *in vivo.* Como um exemplo para a aplicação *in vitro,* a curva de concentração-resposta de compostos da invenção e a BIM I na liberação de TNFα foi medida 24 horas depois da estimulação de LPS no sangue integral.

Os resultados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de suprimir a liberação de TNFα eficientemente quando comparado à BIM I.

De forma semelhante, um ensaio celular foi executado, com base na observação de que a liberação de TNFα induzida por LPS em monócitos/macrófagos é dependente da ROCK. O ensaio pode ser executado *in vitro* bem como *in vivo.*

Como um exemplo para a aplicação *in vitro*, a curva de concentração-resposta dos compostos da invenção e do composto Y na TNFα foi medida 24h depois da estimulação de LPS em sangue integral.

Os resultados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de suprimir a liberação de TNFα eficientemente quando comparado com o composto Y-27632.

Resultados *In Vivo*

Liberação de TNFα por indução de LPS *in vivo* (ensaio biomarcador)

Um experimento típico *in vivo* também foi executado.

O conceito é o mesmo do ensaio *in vitro*, mas desta vez os animais recebem o composto (ou veículo) via oral, injeção IP xh, (por exemplo, 2 e 4 nos exemplos) antes de eles serem testados com a injeção IP de LPS. Uma hora depois do teste de LPS, uma amostra de sangue terminal é colhida e a quantidade de TNFalpha no soro é determinada utilizando-se o padrão ELISA (R&D Systems). Esse ensaio não apenas fornece informações para uma rota e doses apropriadas para se obter eficácia *in vivo*, como também dá uma idéia da duração da ação (por quanto tempo o composto está presente em níveis suficientemente altos para exercer um efeito no alvo) ao se variar o tempo entre a dosagem do composto e o teste de LPS.

Os dados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de inibir a liberação de TNFα que depende da PKCε e/ou da ROCK. (i.p. e/ou p.o dosagem) *in vivo*.

Por exemplo, 30mg/kg de um composto da invenção inibiu a liberação de TNFα por indução de LPS em mais de 80% *in vivo,* considerando-se que o melhor, porém não seletivo, inibidor de PKC reduziu a liberação de TNFα em apenas 50%.

Edema da pata induzido por Carragena

Este é um modelo agudo de inflamação útil na avaliação inicial *in vivo* de compostos antiinflamatórios desenvolvidos para o tratamento de doenças como a artrite reumatóide e esclerose múltipla. Uma injeção de carragena na região sub-plantar do membro posterior resulta na inflamação das juntas dentro de horas após a indução. A resposta é, em parte, resultado da produção de TNFalpha.

A medição básica neste modelo é a comparação do volume da pata (inchaço) entre o membro posterior direito, tratado com carragena, e o esquerdo, não tratado, após um período de 6 horas depois da injeção de carragena.

A eficiência dos compostos da invenção numa inflamação aguda foi avaliada utilizando-se o modelo Carragena: camundongos do tipo Webster

suíço (Harlan) com 5-6 semanas foram pesados e o volume da pata direita foi medido por deslocamento de água no início do experimento. Os animais (n=10) foram administrados com o veículo ou com diferentes doses do composto da invenção por via oral. Duas horas depois da administração oral, os animais estavam anestesiados e foram injetados com 50 µl (10 mg/ml) de carragena na região sub-plantar da pata. Duas, quatro e seis horas após a injeção, os volumes das patas foram medidos.

Os ratos foram dosados com: veículo isolado, 10 mg/kg e 30 mg/kg de um composto da invenção por via oral duas horas antes da injeção de Carragena na pata. O volume da pata foi investigado por grupos de 10 animais tratados (n=10). O valor de duas horas tem uma significância > 99% de acordo com o teste T.

Os resultados (não mostrados) corroboram o fato de que o composto da invenção é capaz de suprimir a resposta inflamatória no modelo Carragena.

Seletividade e estudos combi-PK

Os perfis de quinase obtidos com compostos da invenção revelaram que esses inibidores são altamente seletivos em comparação às quinases que pertencem a famílias não-AGC e quinases não proximamente relacionadas dentro da família AGC. Nenhuma atividade significativa em alvos biológicos não relacionados estão presentes, indicando um baixo risco de responsabilidades relacionadas a efeitos colaterais externos ao alvo em concentrações terapêuticas.

Todos os compostos estiveram altamente estáveis como sólidos e em soluções. Todos os representantes testados nesta grande série de inibidores de PKCε exibiram a solubilidade aquosa extremamente elevada.

A biodisponibilidade oral dos compostos da invenção está acima de 10%.

A isenção medida em roedores, combinada com as estabilidades metabólicas e à fixação de proteínas plasmáticas observada no uso de roedores e material humano, sugere que esses compostos são adequados para

uma ou duas dosagens orais diárias.

Ensaios *in vitro* quanto à inibição do citocromo P450, mutagenicidade ou atividade hERG não encontraram responsabilidades para os presentes compostos. Resultados obtidos com um painel padrão de cinco CYPs não indicaram nenhuma responsabilidade.

O composto da invenção ficou inativo no teste Ames com o uso de linhagens TA98 e TA100, com ou sem S9 mix.

Até o momento, nenhum sinal claro da manifestação de toxicidade foi observado. Os presentes inibidores são tolerados em camundongos de até 60 mg/kg/dia.

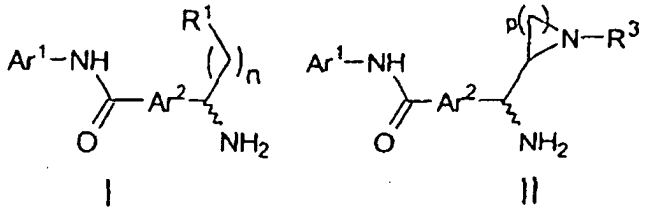
Vários dos compostos foram avaliados em um estudo de toxicidade de cinco dias. Em doses de 30 mg/kg/dia p.o. e i.p., os compostos da invenção são tolerados.

Os perfis obtidos com as indicações mais avançadas são muito comparáveis ao perfil de inibidores PKCβ conhecidos e bem sucedidos.

Todas as patentes, pedidos de patentes e referências publicadas aqui mencionadas são, por este documento, incorporados por referência em sua totalidade. Embora esta invenção tenha sido particularmente apresentada e descrita com referências às execuções preferíveis, especialistas na técnica devem entender que diversas mudanças na forma e nos detalhes podem ser feitas sem excluir-se do escopo da invenção incluído nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

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



I II

em que:

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

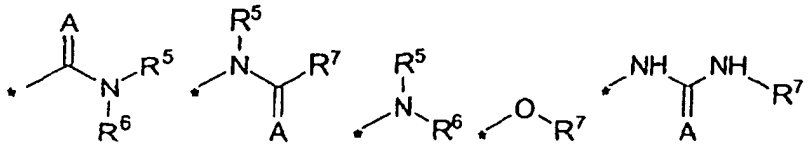
Ar^2 é o terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos, o referido terceiro anel opcionalmente fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente pelo menos um heteroátomo, onde o referido terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende o halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, onde os referidos substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais outros substituintes selecionados do grupo que compreende o

halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalquil;

n é um número inteiro selecionado de 1, 2 ou 3; e

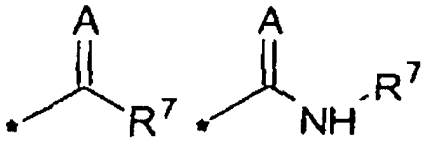
p é um número inteiro selecionado de 2, 3, 4 ou 5; e

R^1 é selecionado da Fórmula:



em que

R^3 é da Fórmula



A é um átomo de oxigênio ou de enxofre;

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que compreende:

o hidrogênio, um grupo selecionado de alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminoalquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, amino, aralquil, aril, carbonilamino, cicloalquil, formilamino, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil ou o grupo heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil substituinte ou heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril,

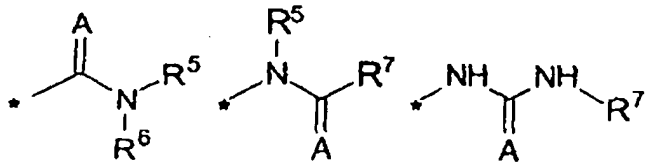
heterociclil ou heteroaril,

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

2) Composto de acordo com a reivindicação 1, em que n é 1.

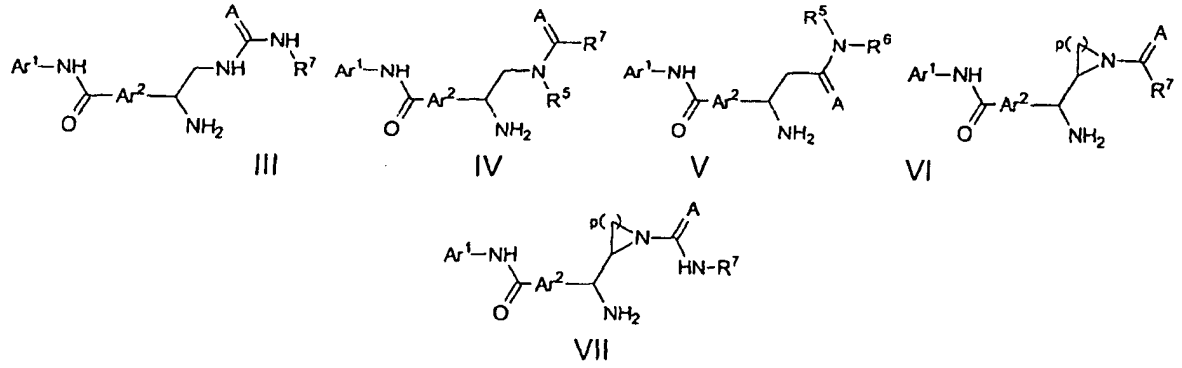
3) Composto de acordo com a reivindicação 1, em que n é 2.

4) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado da Fórmula:



em que A, R^5, R^6 e R^7 possuem os mesmos significados que os acima definidos.

5) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima tendo uma das Fórmulas estruturais

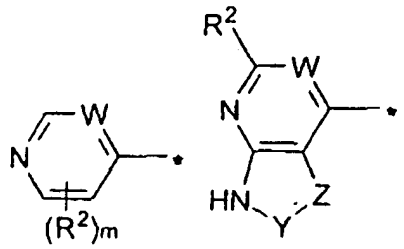


III IV V VI VII

em que Ar^1, Ar^2, A, R^5, R^6 e R^7 possuem os mesmos significados que os acima definidos.

6) Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio, alqui ou cicloalquil e A é um oxigênio ou um átomo de enxofre.

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



em que:

m é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2 ou 3, preferivelmente 0;

W é $C(R^2)$ ou N; preferivelmente $C(R^2)$ ou mais preferivelmente CH;

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

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

8) Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que W é N ou $C(R^2)$, sendo que R^2 possui o mesmo significado que o definido na reivindicação 7.

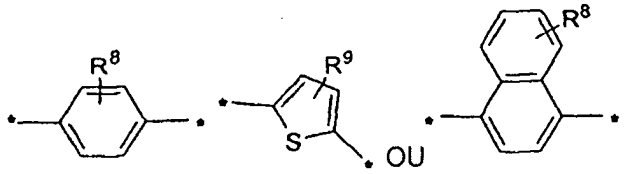
9) Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que W é N ou CH.

10) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que m é 0.

11) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10,

caracterizado pelo fato de que p é 3 ou 4.

12) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Ar^2 é selecionado de:

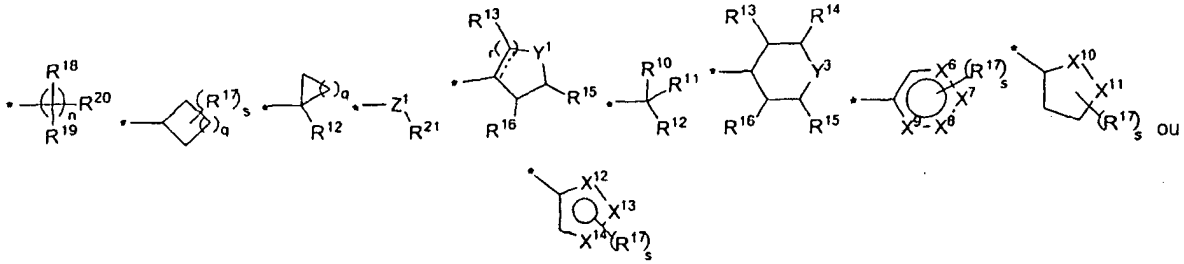


sendo que R^8 é selecionado de hidrogênio ou halogênio, ou um grupo selecionado de alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, ciano, haloalcoxi, aril ou heteroaril, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende halogênio, alquil, haloalquil,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

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

13) Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^8 é hidrogênio.

14) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de



em que

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

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

X^6 é selecionado de N ou CH,

X^7 é selecionado de N ou (C=O) ou CH,

X^8 é selecionado de N, NH ou CH,

X^9 é selecionado de N ou CH,

X^{10} é selecionado de S, O ou CH,

X^{11} é selecionado de O, CH_2, C(=O), S ou NH,

X^{12} é selecionado de N, NH, O, S ou CH,

X^{13} é selecionado de NH, O, S ou CH,

X^{14} é selecionado de S, N, NH ou CH,

Z^1 é selecionado de O ou NH,

q é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil.

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio e alquil, ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de

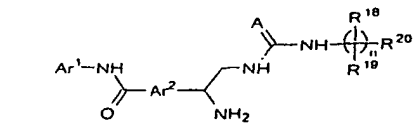
alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

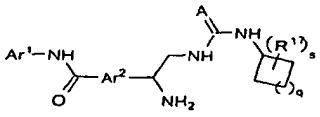
em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

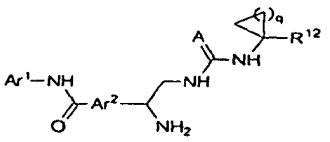
em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

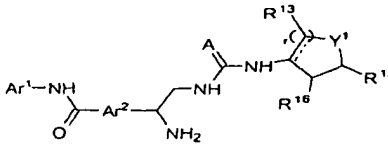
em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

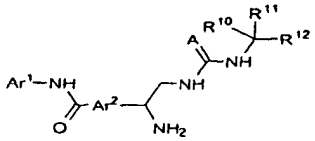
15) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais

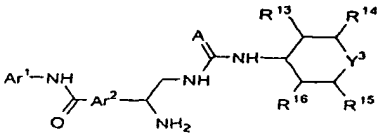

III1

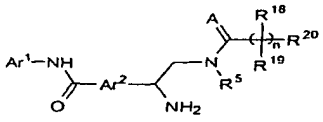

III2

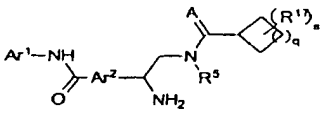

III3

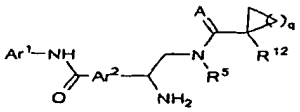

III4

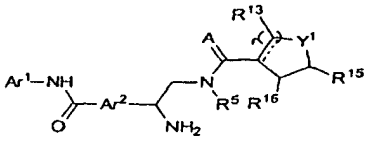

III5

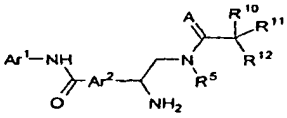

III6

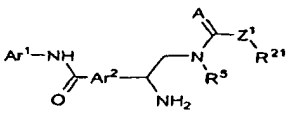

IVI

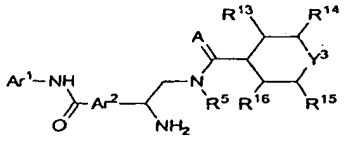

IV2

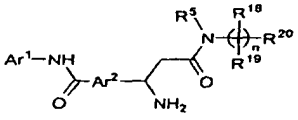

IV3

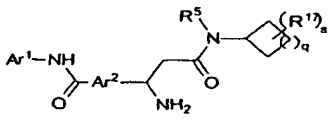

IV4

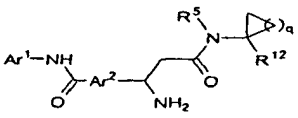

IV5

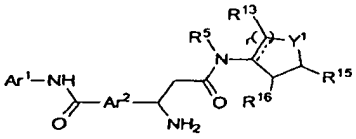

IV6

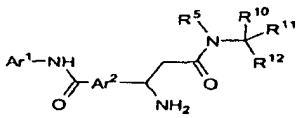

IV7

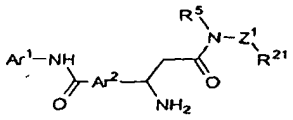

V1

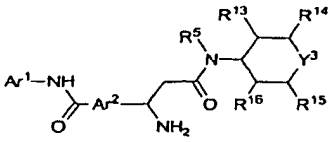

V2

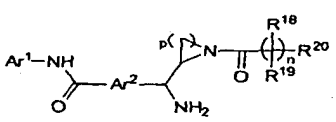

V3

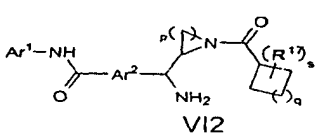

V4

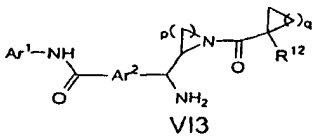

V5

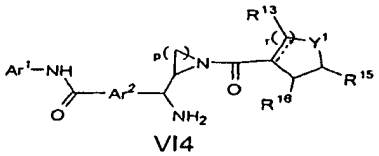

V6

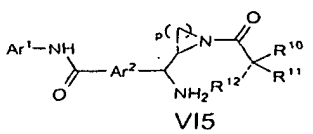

V7

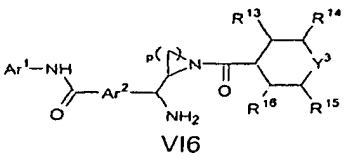

VI1

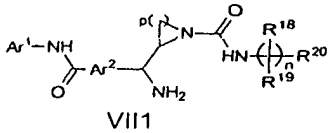

VI2

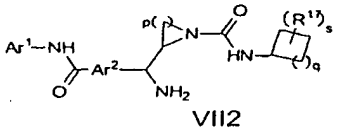

VI3

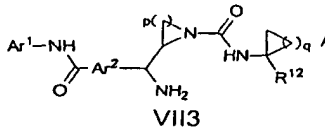

VI4

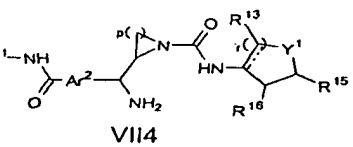

VI5

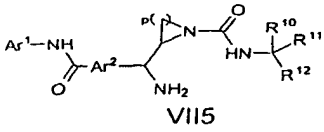

VI6

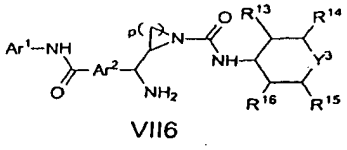

VII1


VII2


VII3

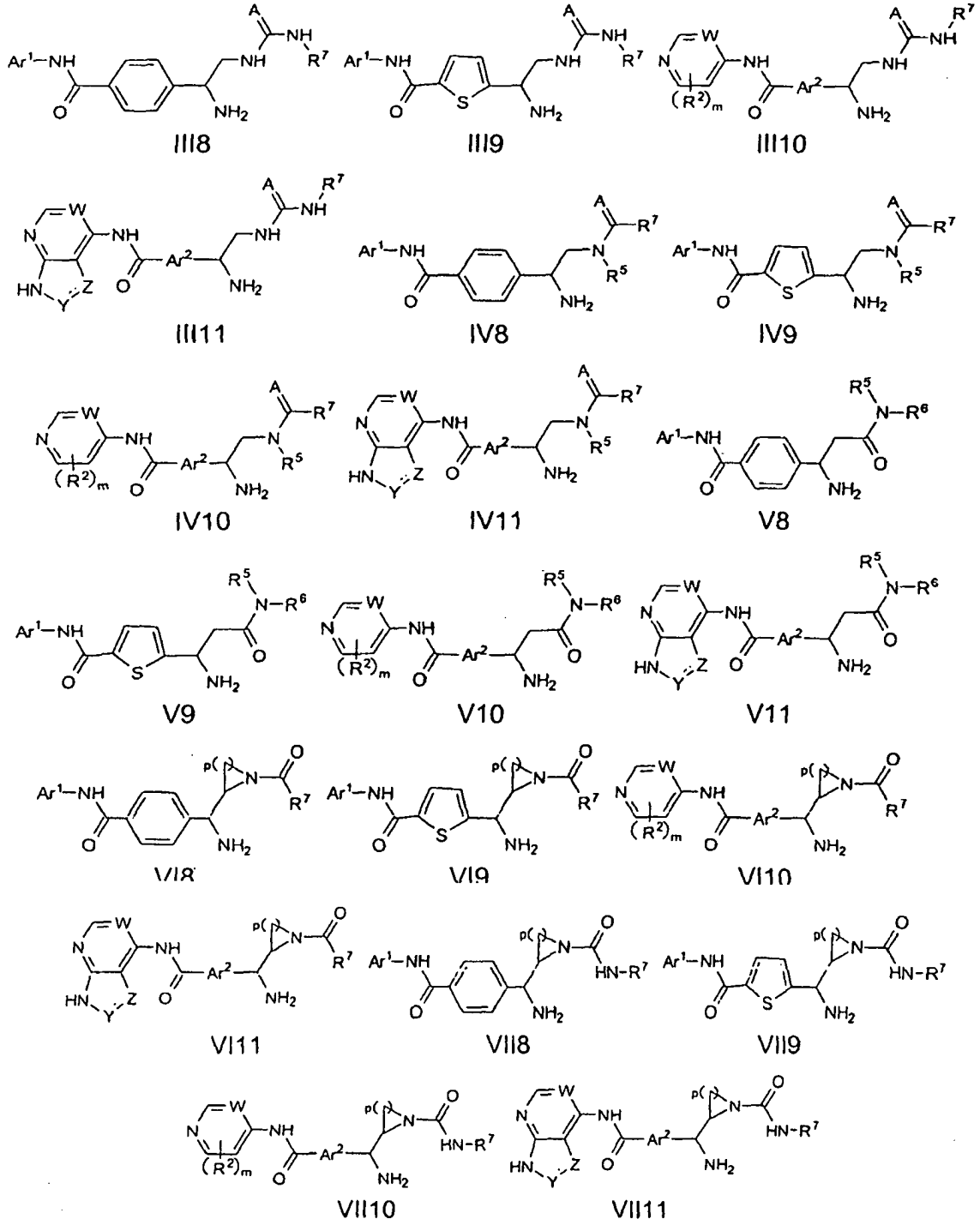

VII4


VII5


VII6

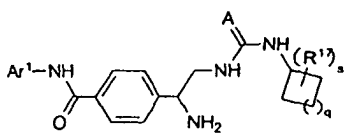
em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

16) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais

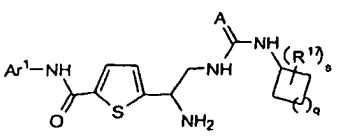


em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

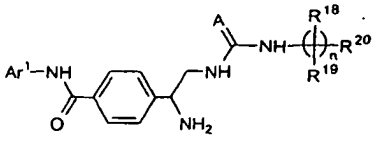
17) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



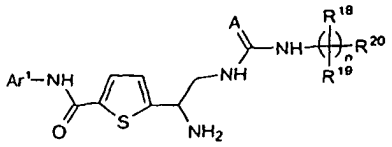
III12



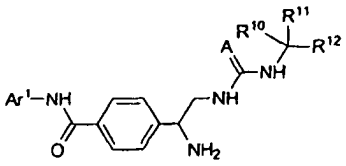
III13



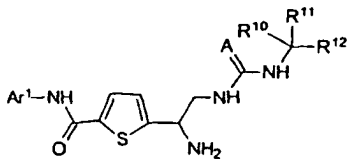
III14



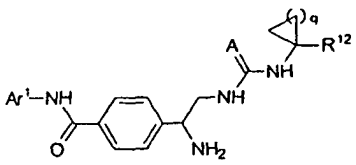
III15



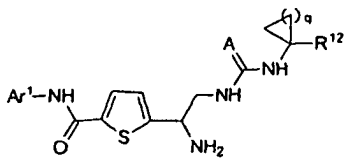
III16



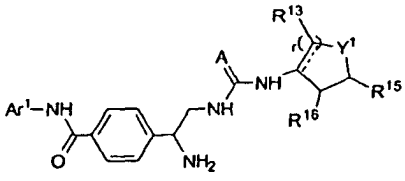
III17



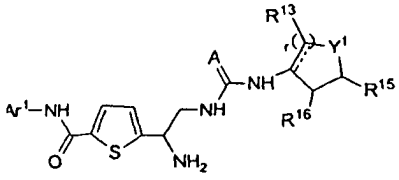
III18



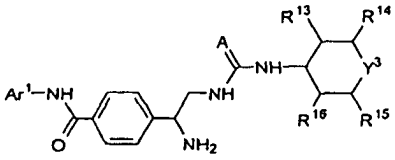
III19



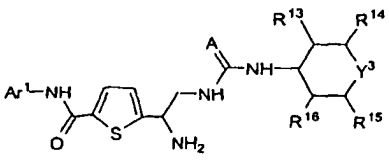
III20



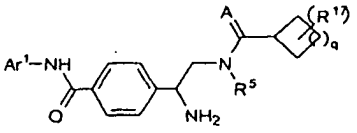
III21



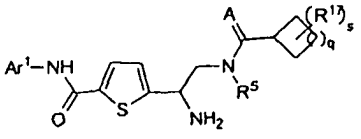
III22



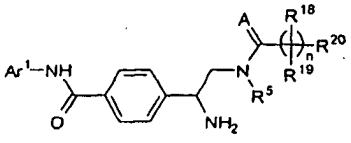
III23



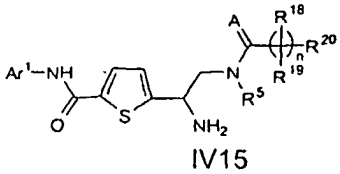
IV12



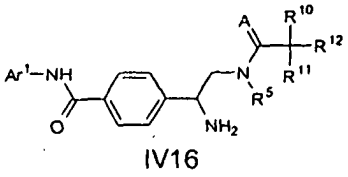
IV13



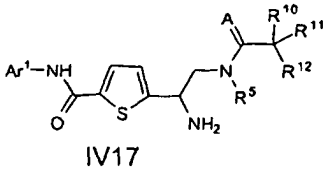
IV14



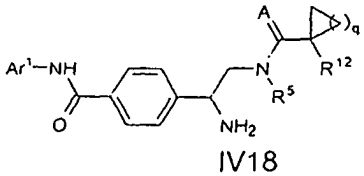
IV15



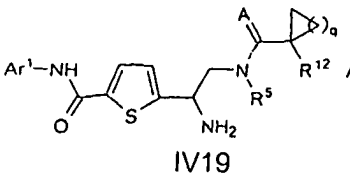
IV16



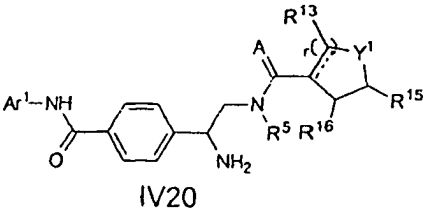
IV17



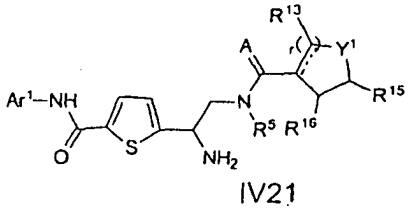
IV18



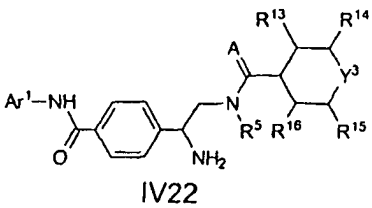
IV19



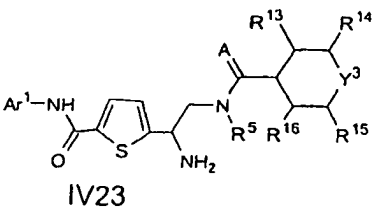
IV20



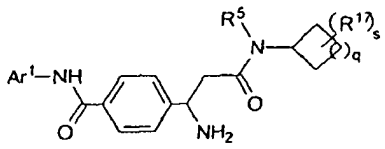
IV21



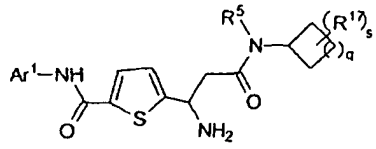
IV22



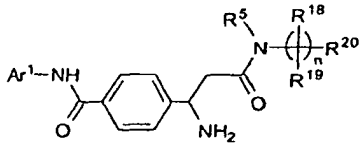
IV23



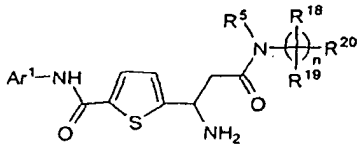
V12



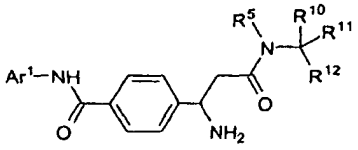
V13



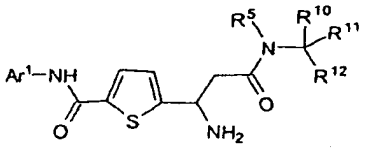
V14



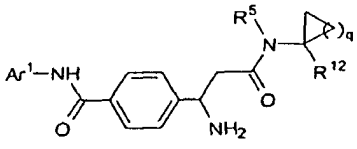
V15



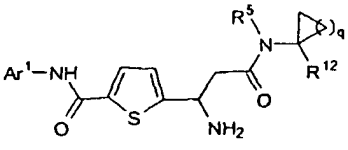
V16



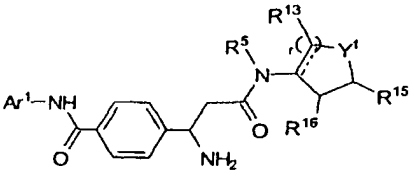
V17



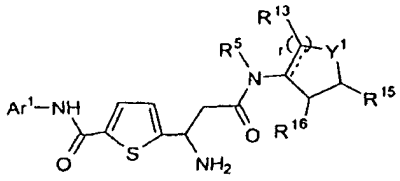
V18



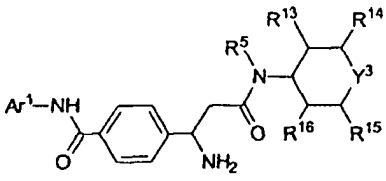
V19



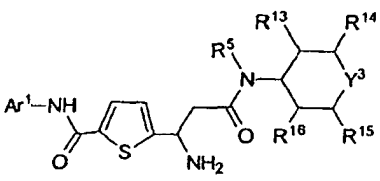
V20



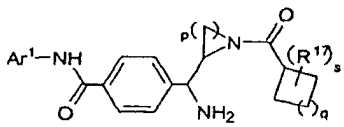
V21



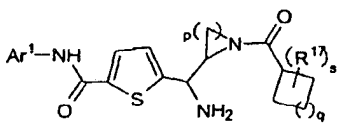
V22



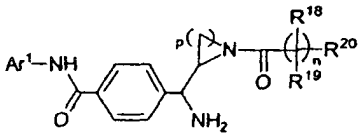
V23



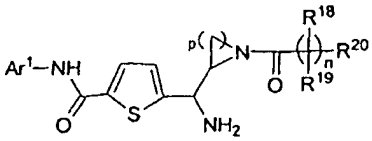
VI12



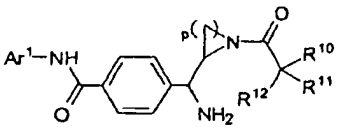
VI13



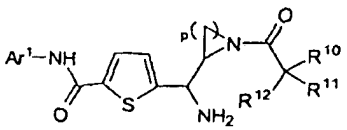
VI14



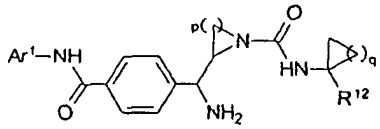
VI15



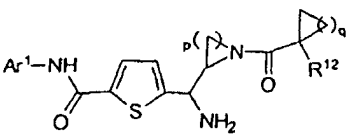
VI16



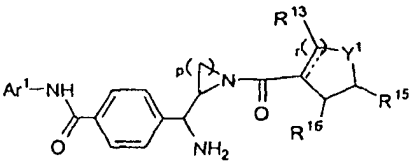
VI17



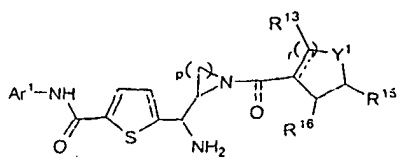
VI18



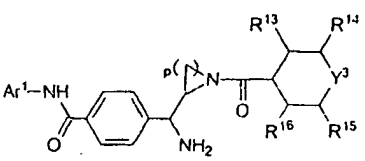
VI19



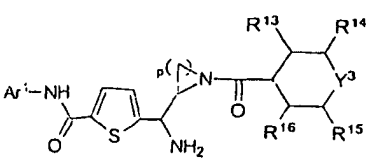
VI20



VI21



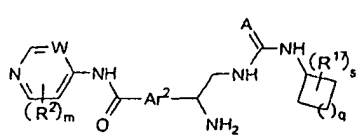
VI22



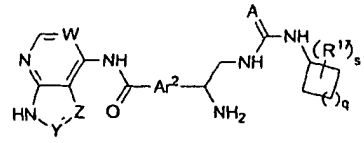
VI23

em que Ar^1, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

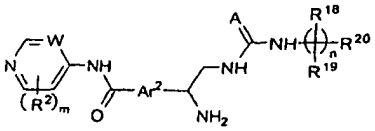
18) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



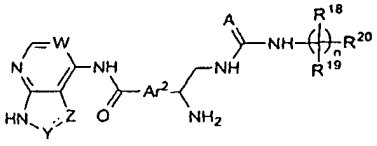
III24



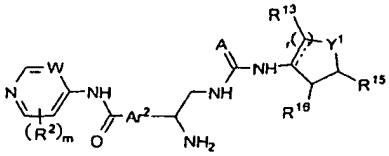
III25



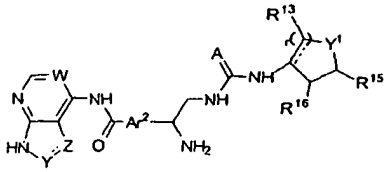
III26



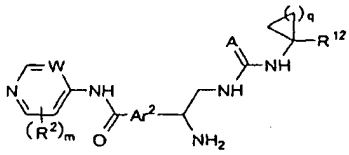
III27



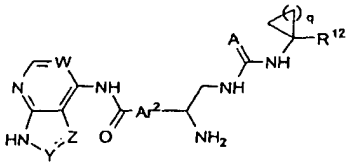
III28



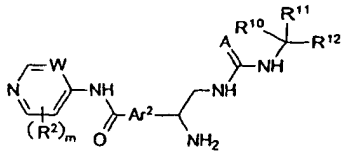
III29



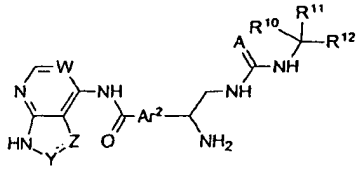
III30



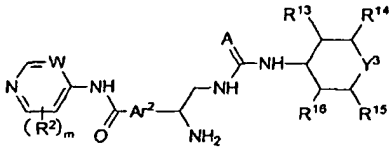
III31



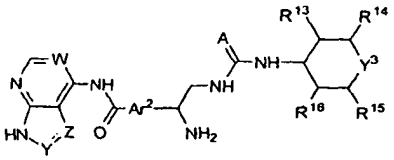
III32



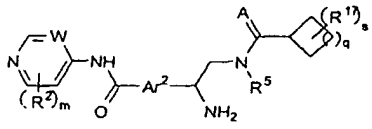
III33



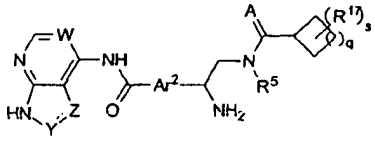
III34



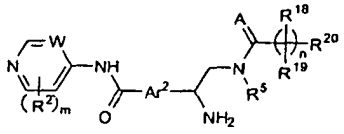
III35



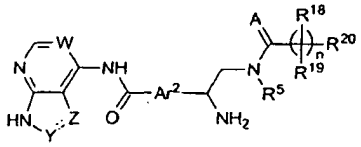
IV24



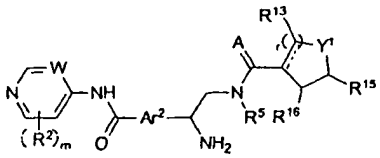
IV25



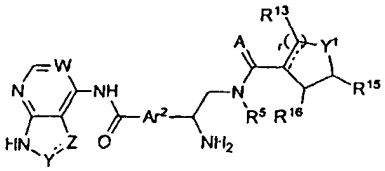
IV26



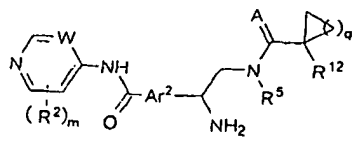
IV27



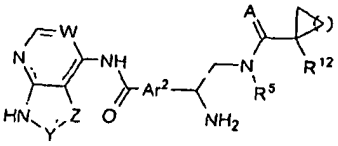
IV28



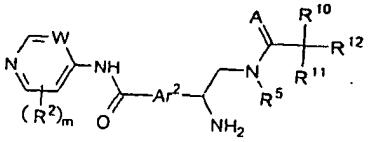
IV29



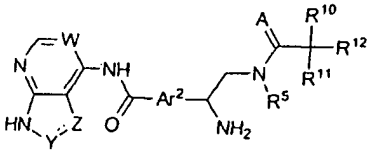
IV30



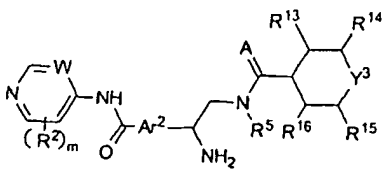
IV31



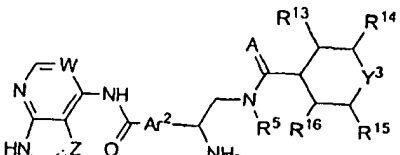
IV32



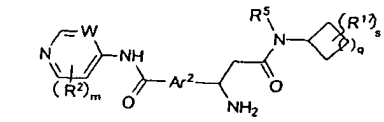
IV33

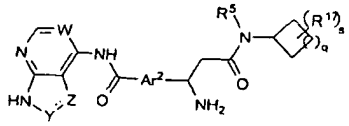


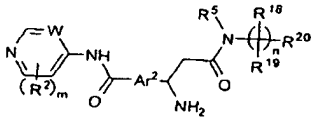
IV34

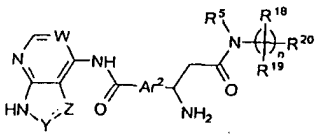


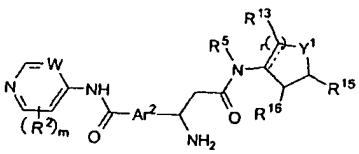
IV35

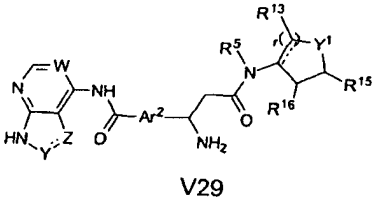

V24

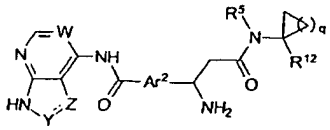

V25

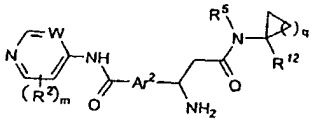

V26

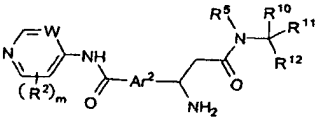

V27

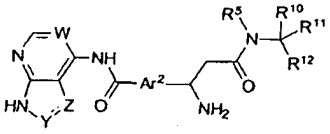

V28

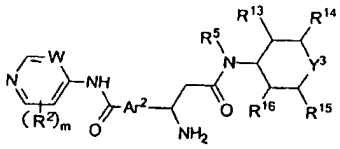

V29

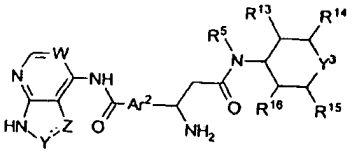

V30

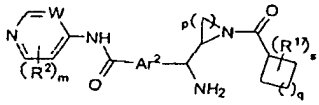

V31

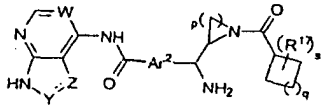

V32

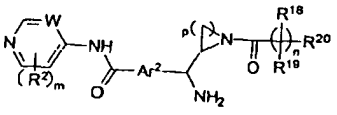

V33

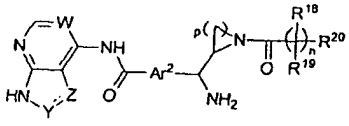

V34

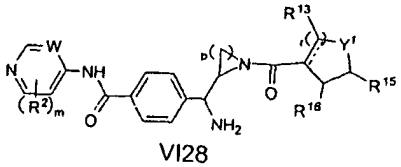

V35

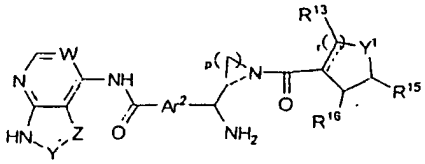

VI24

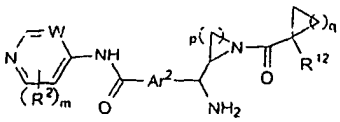

VI25

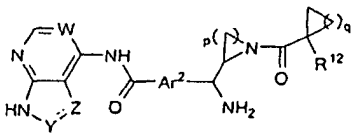

VI26

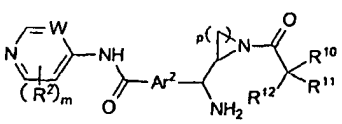

VI27

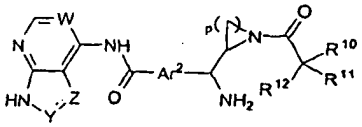

VI28

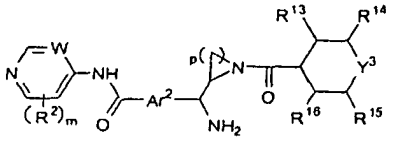

VI29

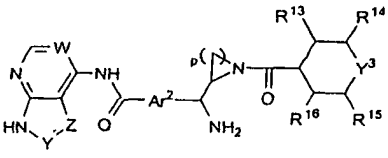

VI30


VI31


VI32

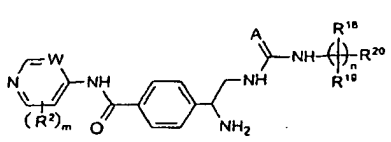

VI33


VI34

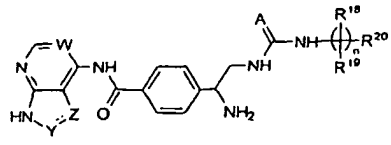

VI35

em que Ar^2, A, s, p, q, r, m, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

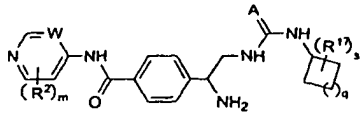
19) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



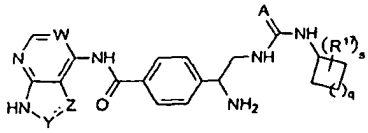
III36



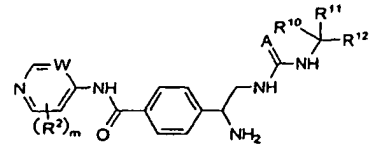
III37



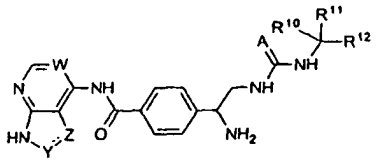
III38



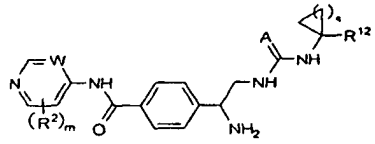
III39



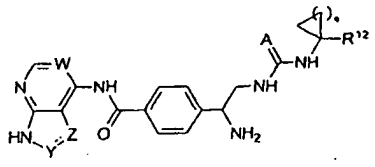
III40



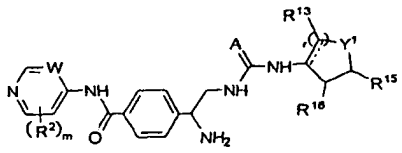
III41



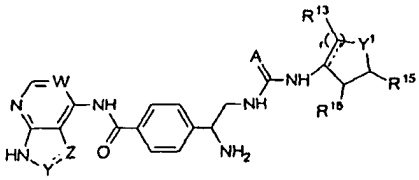
III42



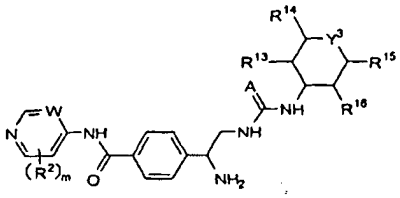
III43



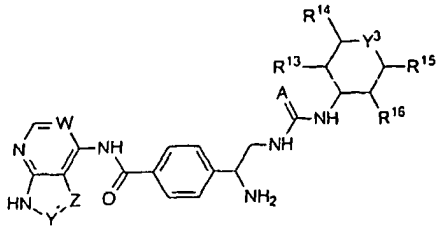
III44



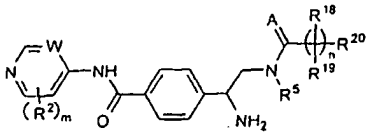
III45



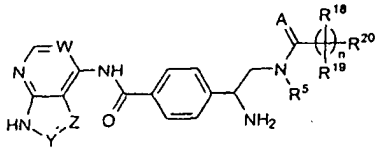
III46



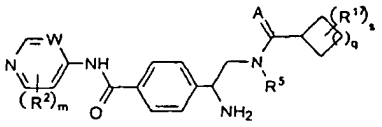
III47



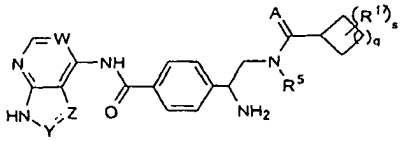
IV36



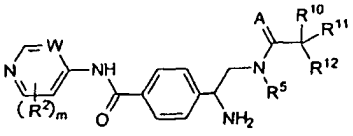
IV37



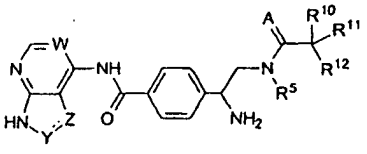
IV38



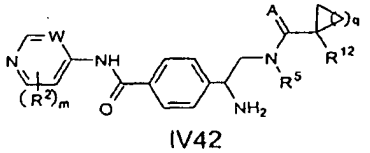
IV39



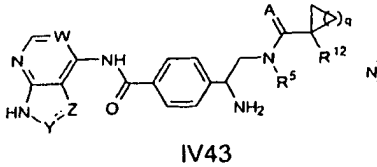
IV40



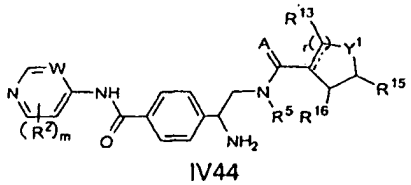
IV41



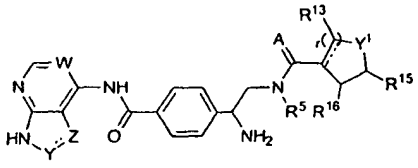
IV42



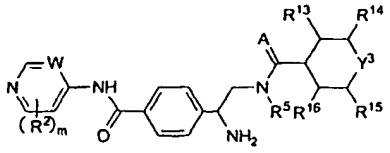
IV43



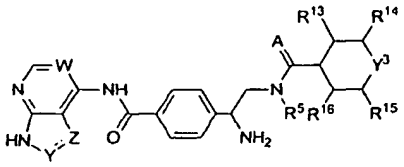
IV44



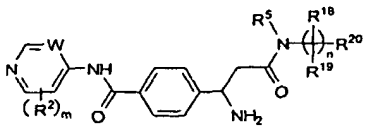
IV45



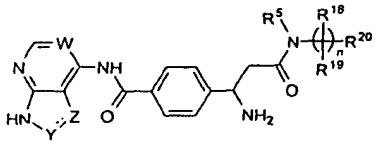
IV46



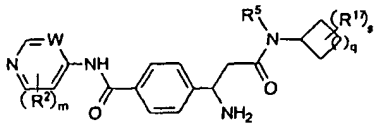
IV47



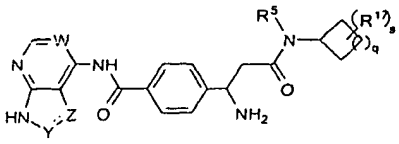
V36



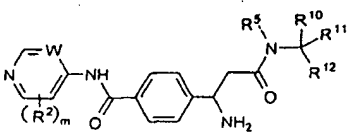
V37



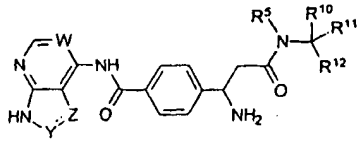
V38



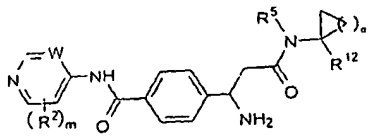
V39



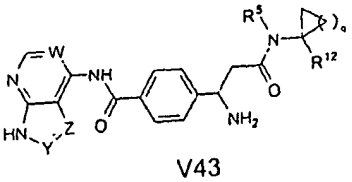
V40



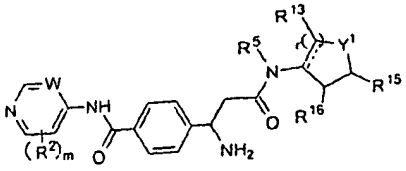
V41



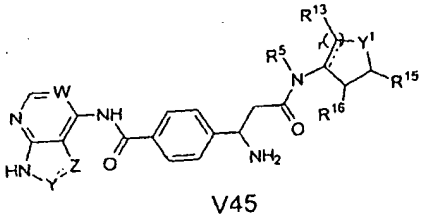
V42



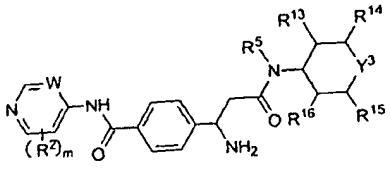
V43



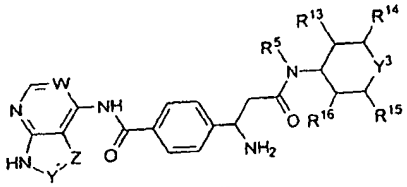
V44



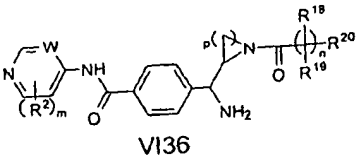
V45



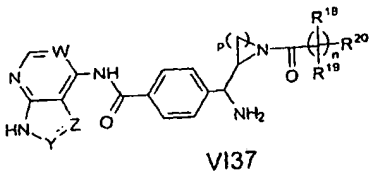
V46



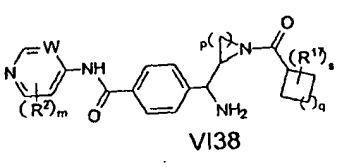
V47



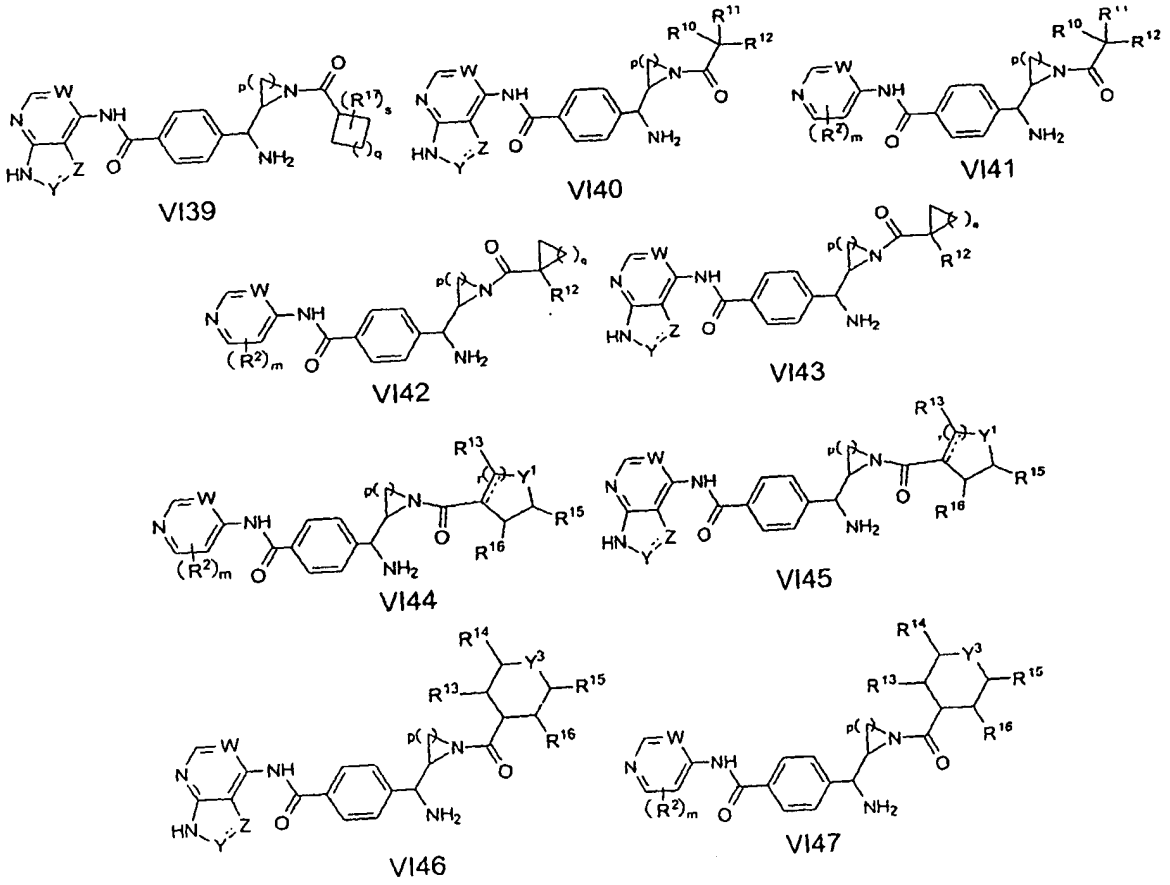
VI36



VI37



VI38



em que A, s, p, q, r, n, m, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

20) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que:

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

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

A é O ou S, W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é N ou CR^2, em que R^2 é hidrogênio ou alquil, R5 é hidrogênio, alquil ou cicloalquil,

p é 3 ou 4,

q é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil

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

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil,

ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil,

alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

21) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que:

A é O ou S,

W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é CH ou N, em que R^2 é hidrogênio ou metil, p é 3 ou 4, m é 0, s é selecionado de 0, 1, 2 ou 3, r é 1 ou 2, n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8,

em que R^5 é selecionado de hidrogênio, alquil ou cicloalquil,

q é selecionado de 1, 2, 3 ou 4,

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

R^{17} é selecionado de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano,

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

Y^2 é selecionado de $CH(R^{14})$, S, NH, O, C(=O)

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil, ou formam um anel aril em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados,

Y^3 é selecionado de CH_2, S, CH_2-CH_2, NH, O, C(=O)

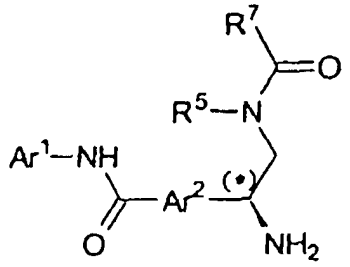
em que X_1, X_2 e X^3 são independentemente selecionados de CH ou N,

X^4 é selecionado de N, S ou CH,

X^5 é selecionado de CH ou S.

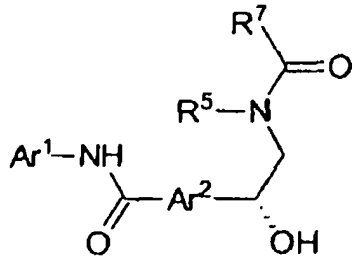
22) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, selecionado de um composto relacionado em qualquer uma das Tabelas 1 a 8.

23) Método de sintetização de um composto da Fórmula XXIII que compreende os passos de reação a um composto da Fórmula XX:



XX

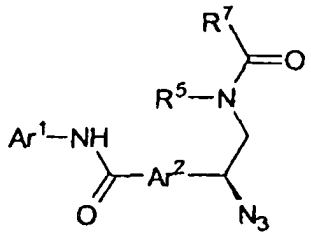
com o catalisador de Noyori obtendo um composto da Fórmula XXI,



XXI

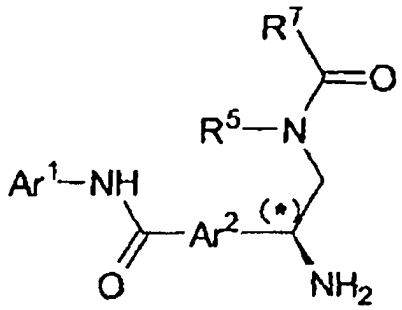
reagindo o composto da Fórmula XXI com difenilfosforil azida (DPPA) e 1,8-

diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) obtendo azida da Fórmula XXII, e



XXII

reagindo o composto da Fórmula XXII com Pd/C obtendo o composto da Fórmula XXIII,



XXIII

em que Ar^2 é fenileno e Ar^1, R^5 e R^7 possuem os mesmos significados que os definidos nas reivindicações 1 a 22.

24) Composto a ser obtido pelo método da reivindicação 23.

25) Composição farmacêutica e/ou veterinária compreendendo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24.

26) Composição farmacêutica e/ou veterinária de acordo com a reivindicação 25 compreendendo pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 e pelo menos um veículo, excipiente ou diluente aceitável para fins farmacêuticos e/ou veterinários.

27) Composto de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para uso na medicina humana ou veterinária.

28) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 no preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende

doenças metabólicas, diabetes, ansiedade, compulsão, sintomas de retirada, contração muscular, convulsões, epilepsia, dores, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias e/ou para regular o sistema imunológico e/ou resposta imunológica e/ou inflamatória em mamíferos.

29) Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que as referidas doenças ou distúrbios metabólicos compreendem pelo menos condições hiperglicêmicas e/ou outras condições e/ou doenças que estão associadas com a insulina, selecionadas do grupo que consiste em diabetes Tipo I e Tipo II, severa resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e diabetes resistentes à insulina, que compreendem a Síndrome de Mendenhall, Síndrome de Werner, o leprecaunismo e diabetes lipoatróficas e outras lipoatrofias;

obesidade;

condições causadas ou geralmente associadas com condições hiperglicêmicas e/ou obesidade, incluindo hipertensão, osteoporose e/u lipodistrofia; ou síndrome metabólica;

e doenças metabólicas inerentes; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas associados com estas doenças metabólicas.

30) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de diabetes Tipo II, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

31) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de obesidade, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

32) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento e/ou alívio de dor; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das

complicações e/ou sintomas a ela associados.

33) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias, selecionadas do grupo que compreende dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

34) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares e vasculares selecionadas do grupo que compreende a apoplexia aguda, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelagem cardíaca, angina, vasoespasmo coronário, vasoespasmo cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão, hipertensão pulmonar, aterosclerose, trombose, incluindo trombose profunda e doenças relacionadas a plaquetas, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

35) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 no preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende os distúrbios dos olhos, disfunção erétil, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias, proliferativas, neurológicas e doenças do sistema nervoso central, asma brônquica, osteoporose, doenças renais e AIDS.

36) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende disfunção erétil, asma brônquica, osteoporose, doenças inflamatórias, renais ou AIDS, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

37) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de

doenças dos olhos, incluindo a retinopatia, degeneração macular e glaucoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

38) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbios neurológicos do SNC selecionados do grupo que compreende a apoplexia, esclerose múltipla, lesão medular ou cerebral, doenças desmielinizantes e inflamatórias que compreendem o mal de Alzheimer, esclerose múltipla e dor neuropática, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

39) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento do câncer selecionado do grupo que compreende o câncer cerebral (gliomas), da mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide, leucemia, linfoma, sarcoma, melanoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

40) Método para inibição da atividade de pelo menos uma quinase, *in vitro* ou *in vivo* usando um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24, ou uma composição compreendendo o referido composto.

41) Método da reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o referido uso é *in vitro*.

42) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é epsilo de PKC.

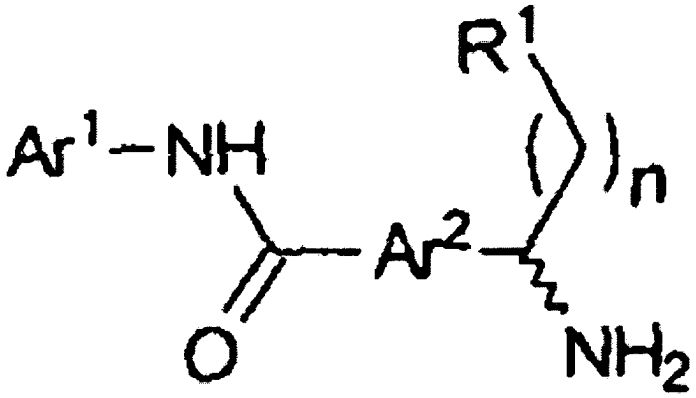
43) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41 para inibição da atividade de epsilon e teta de PKC.

44) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é ROCK.

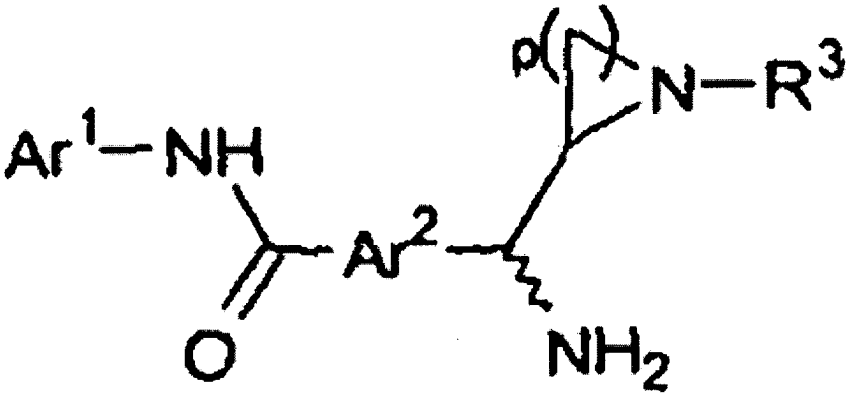
45) Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida das isóformos alfa e/ou beta da ROCK.

46) Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida do isóformo alfa da ROCK.

PI0615524-3



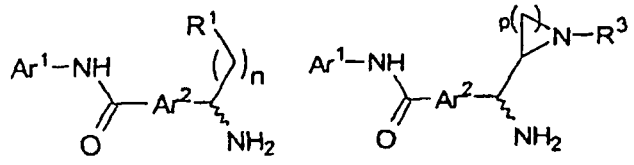
(I)



(II)

RESUMO

DERIVADOS DA AMIDA COMO INIBIDORES DA QUINASE, em particular a compostos da Fórmula (I) ou (II)



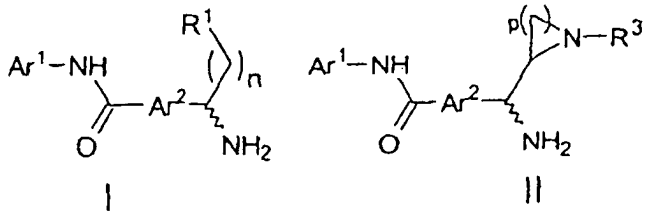
I

II

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

REIVINDICAÇÕES

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



I II

em que:

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

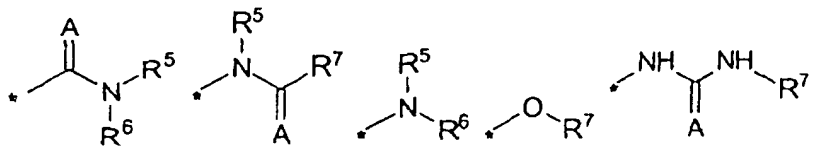
Ar^2 é o terceiro anel aromático de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos, o referido terceiro anel opcionalmente fundido a um quarto anel aromático de 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente pelo menos um heteroátomo, onde o referido terceiro anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende o halogênio, alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, haloalcoxi, aril ou heteroaril, onde os referidos substituintes são opcionalmente substituídos por um ou mais outros substituintes selecionados do grupo que compreende o

halo, hidroxil, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi e haloalquil;

n é um número inteiro selecionado de 1, 2 ou 3; e

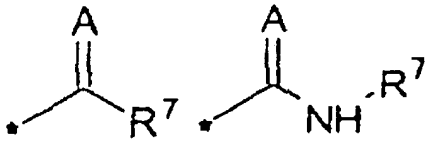
p é um número inteiro selecionado de 2, 3, 4 ou 5; e

R^1 é selecionado da Fórmula:



em que

R^3 é da Fórmula



A é um átomo de oxigênio ou de enxofre;

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que compreende:

o hidrogênio, um grupo selecionado de alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminoalquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, amino, aralquil, aril, carbonilamino, cicloalquil, formilamino, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil ou o grupo heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril,

cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou fundido ao cicloalquil, aril, heterociclil substituinte ou heteroaril pode ser um ou mais cicloalquil, aril,

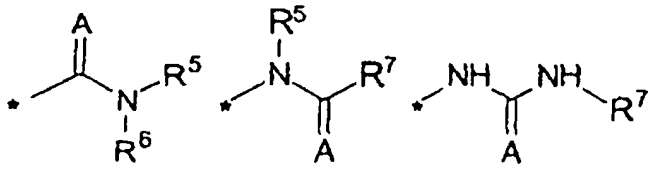
heterociclil ou heteroaril,

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

2) Composto de acordo com a reivindicação 1, em que n é 1.

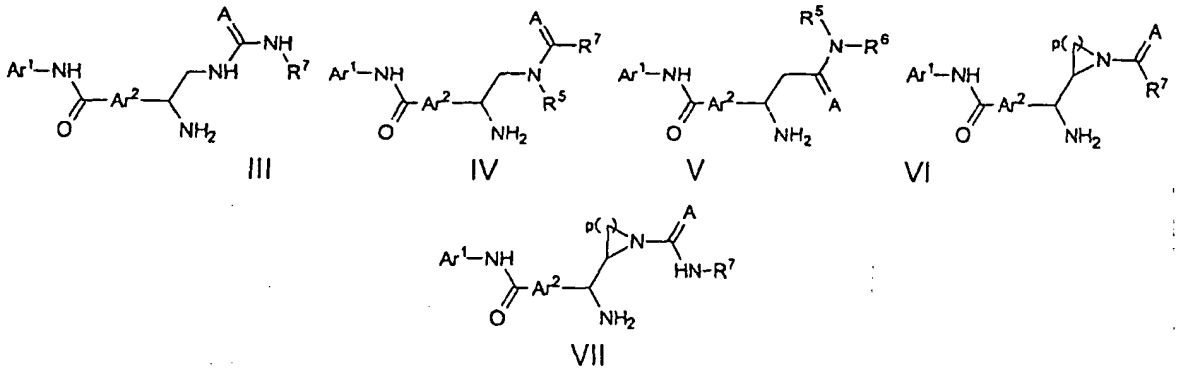
3) Composto de acordo com a reivindicação 1, em que n é 2.

4) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado da Fórmula:



em que A, R^5, R^6 e R^7 possuem os mesmos significados que os acima definidos.

5) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima tendo uma das Fórmulas estruturais

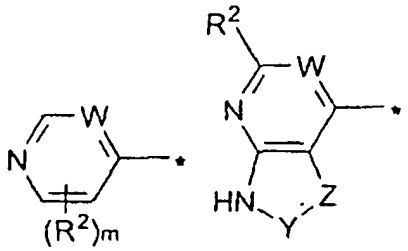


III IV V VI VII

em que Ar^1, Ar^2, A, R^5, R^6 e R^7 possuem os mesmos significados que os acima definidos.

6) Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio, alqui ou cicloalquil e A é um oxigênio ou um átomo de enxofre.

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



em que:

m é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2 ou 3, preferivelmente 0;

W é $C(R^2)$ ou N; preferivelmente $C(R^2)$ ou mais preferivelmente CH;

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

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

8) Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que W é N ou $C(R^2)$, sendo que R^2 possui o mesmo significado que o definido na reivindicação 7.

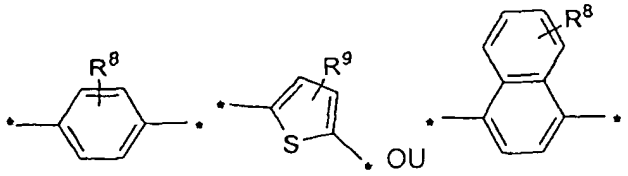
9) Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que W é N ou CH.

10) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que m é 0.

11) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10,

caracterizado pelo fato de que p é 3 ou 4.

12) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Ar^2 é selecionado de:

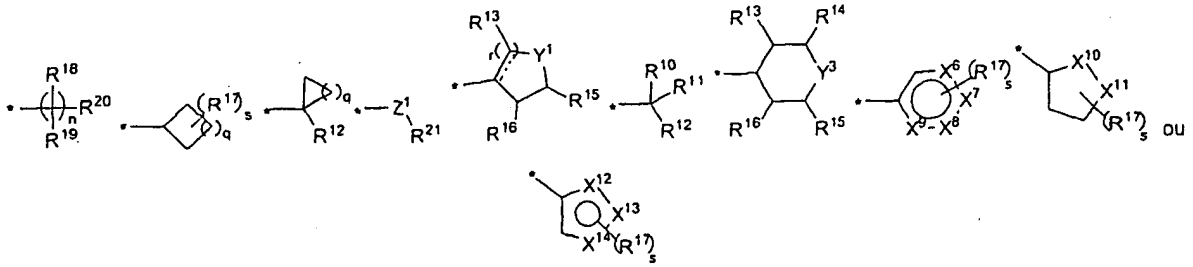


sendo que R^8 é selecionado de hidrogênio ou halogênio, ou um grupo selecionado de alquenil, alquil, alquinil, acilamino, alcoxi, arilamino, nitro, ciano, haloalcoxi, aril ou heteroaril, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que compreende halogênio, alquil, haloalquil,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

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

13) Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^8 é hidrogênio.

14) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de



em que

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

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

X^6 é selecionado de N ou CH,

X^7 é selecionado de N ou (C=O) ou CH,

X^8 é selecionado de N, NH ou CH,

X^9 é selecionado de N ou CH,

X^{10} é selecionado de S, O ou CH,

X^{11} é selecionado de O, CH_2, C(=O), S ou NH,

X^{12} é selecionado de N, NH, O, S ou CH,

X^{13} é selecionado de NH, O, S ou CH,

X^{14} é selecionado de S, N, NH ou CH,

Z^1 é selecionado de O ou NH,

q é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil.

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio e alquil, ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de

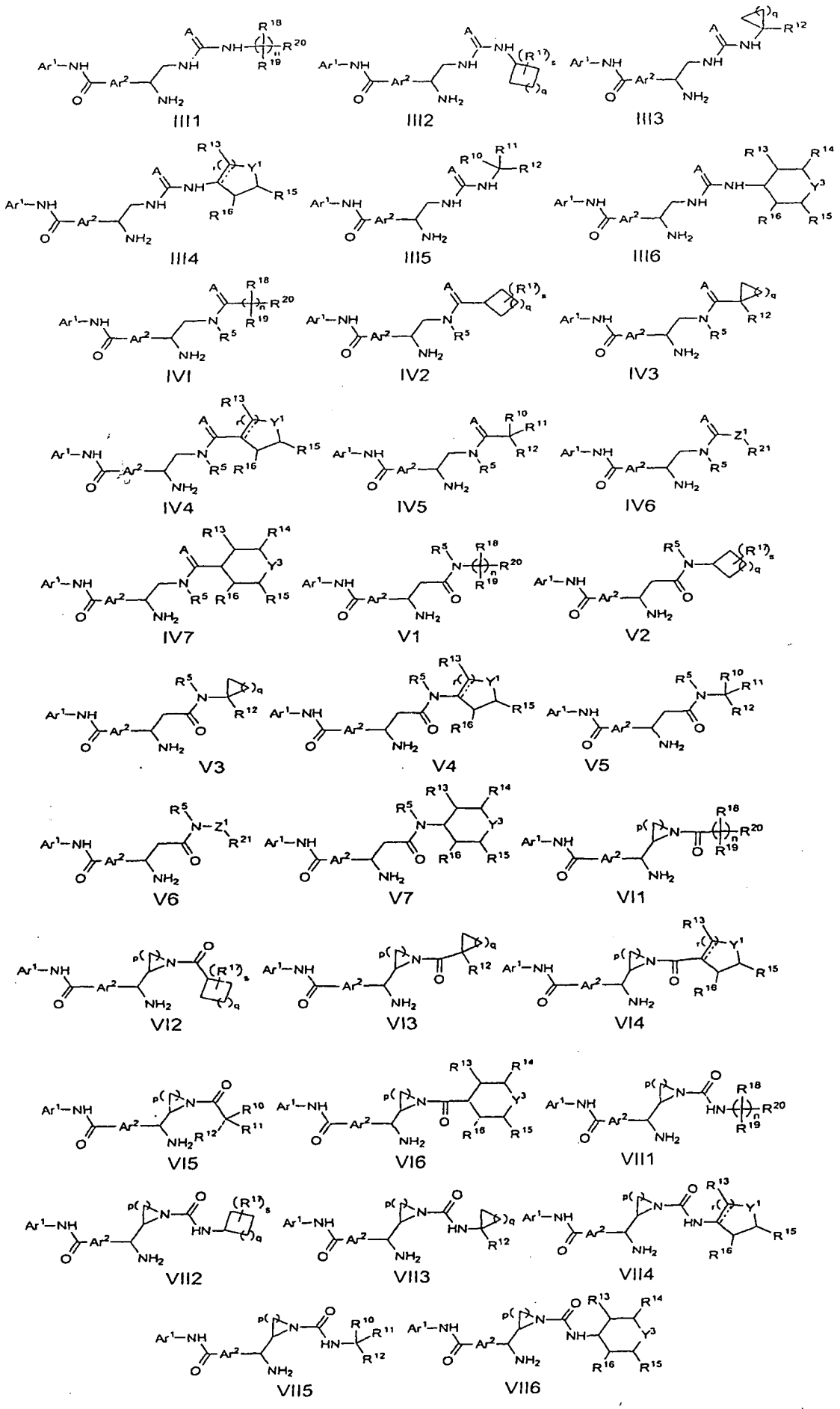
alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

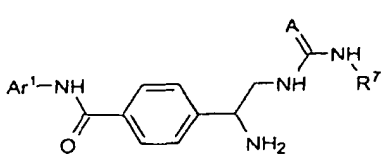
em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

15) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais

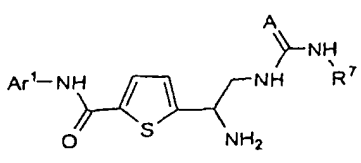

III1
III2
III3
III4
III5
III6
IVI
IV2
IV3
IV4
IV5
IV6
IV7
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
VI1
VI2
VI3
VI4
VI5
VI6
VII1
VII2
VII3
VII4
VII5
VII6

em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

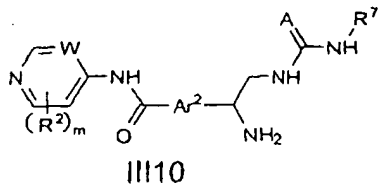
16) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



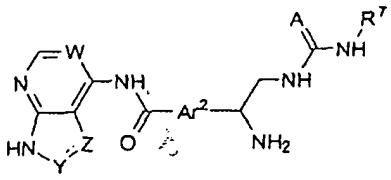
III8



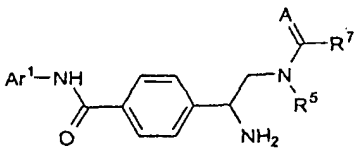
III9



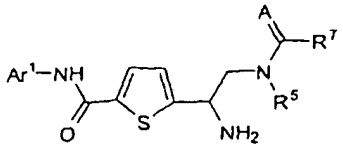
III10



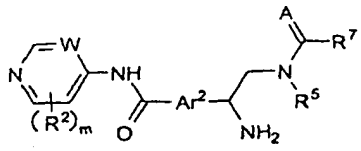
III11



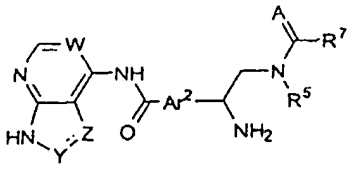
IV8



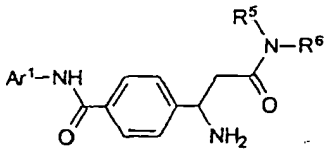
IV9



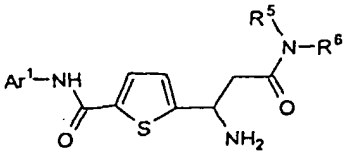
IV10



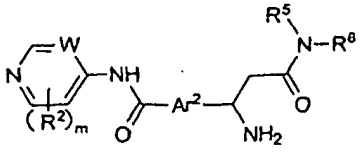
IV11



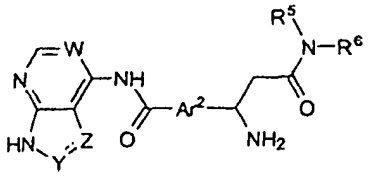
V8



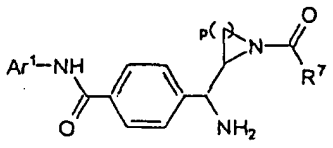
V9



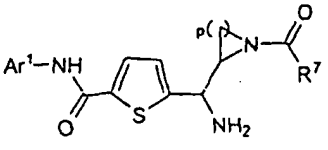
V10



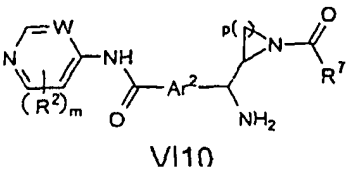
V11



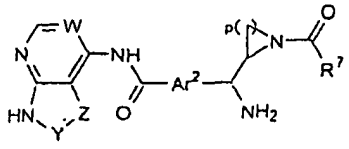
VI8



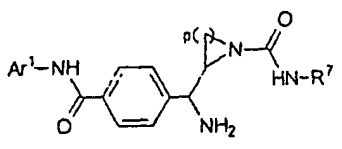
VI9



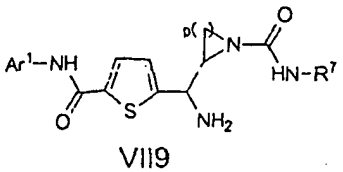
VI10



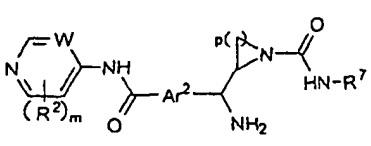
VI11



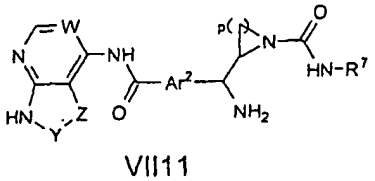
VII8



VII9



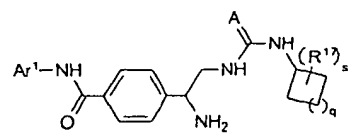
VII10

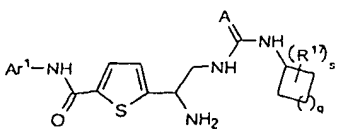


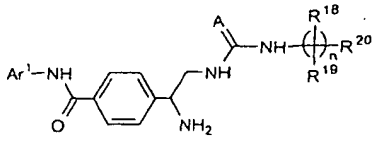
VII11

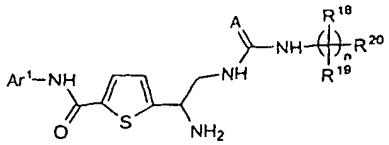
em que Ar^1, Ar^2, A, s, p, q, r, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16} e R^{17} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

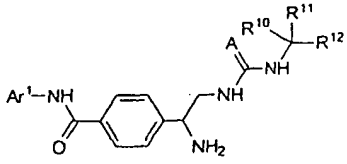
17) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais

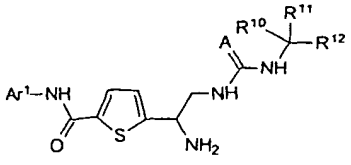

III12

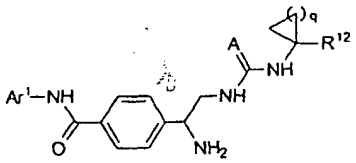

III13

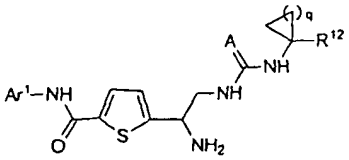

III14

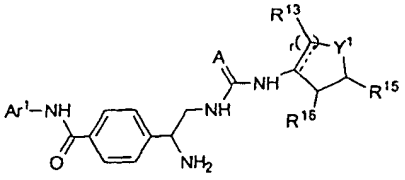

III15

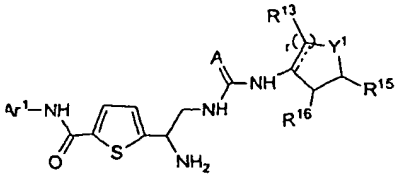

III16

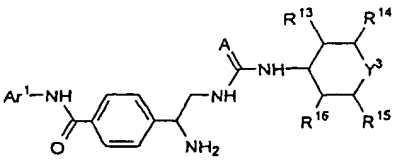

III17

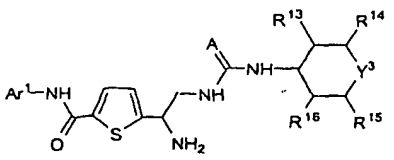

III18

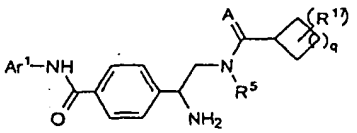

III19

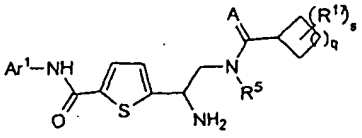

III20

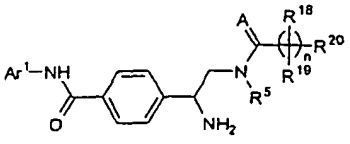

III21

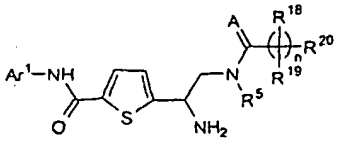

III22

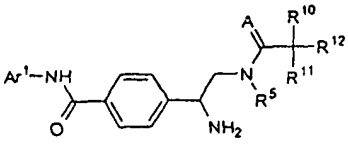

III23

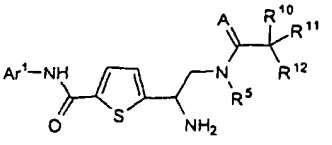

IV12

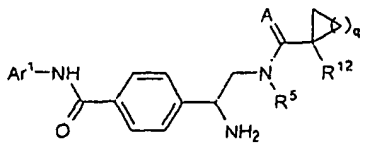

IV13

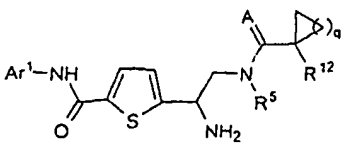

IV14

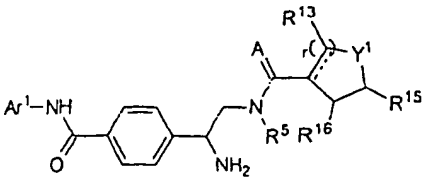

IV15

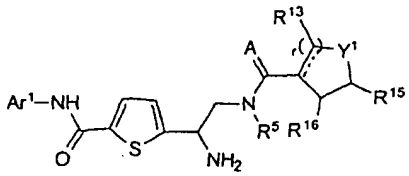

IV16

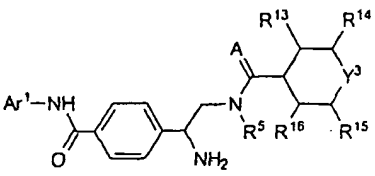

IV17

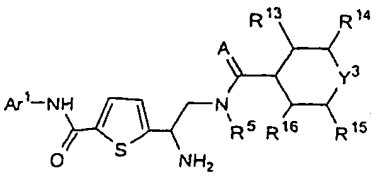

IV18

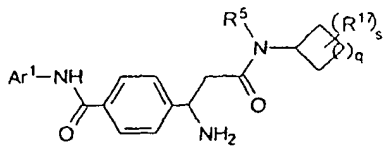

IV19

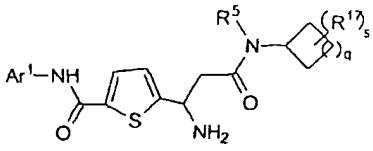

IV20

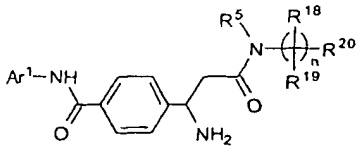

IV21

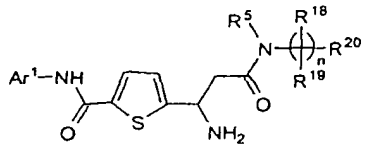

IV22

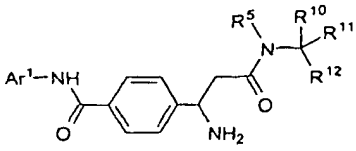

IV23

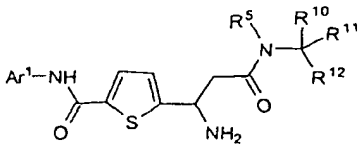

V12

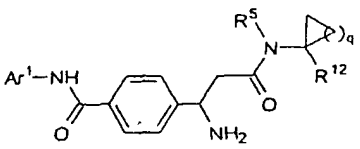

V13

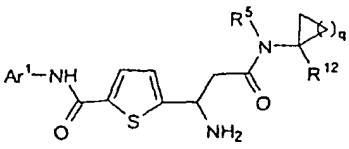

V14

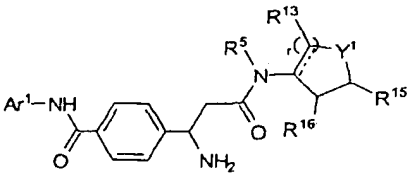

V15

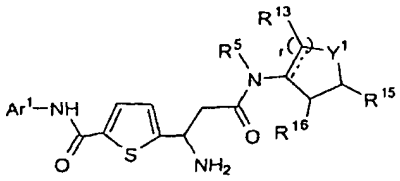

V16

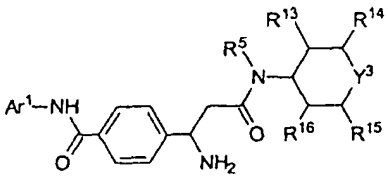

V17

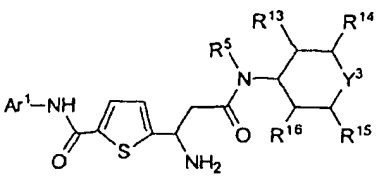

V18

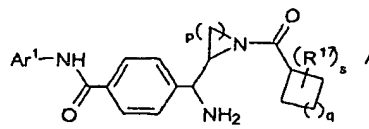

V19

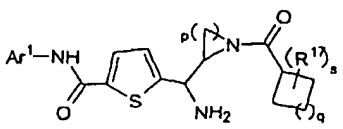

V20

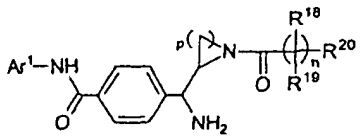

V21

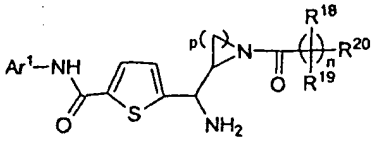

V22

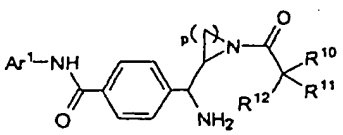

V23

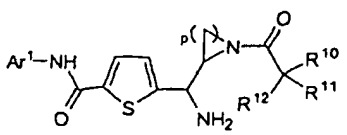

VI12

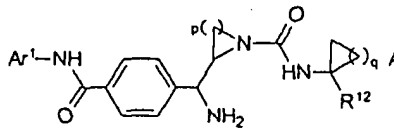

VI13

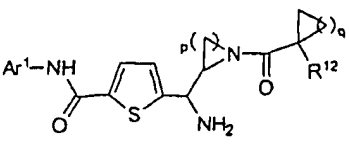

VI14

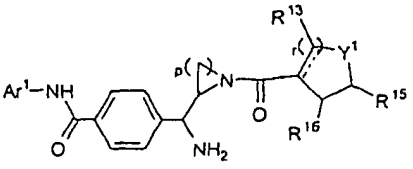

VI15

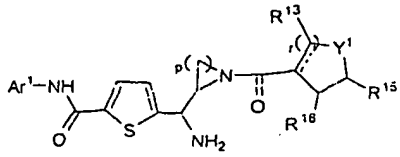

VI16

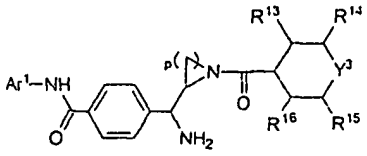

VI17

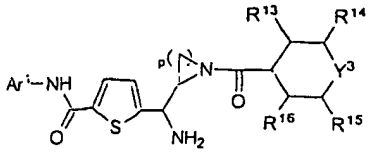

VI18


VI19


VI20

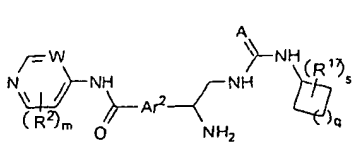

VI21


VI22

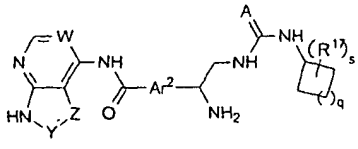

VI23

em que Ar^1, A, s, p, q, r, n, Y^1, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

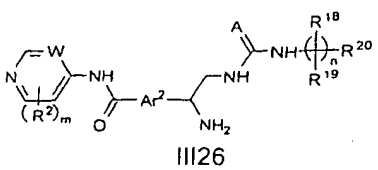
18) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



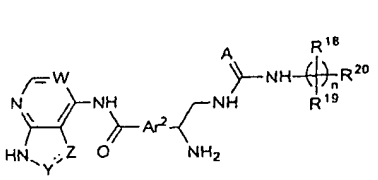
III24



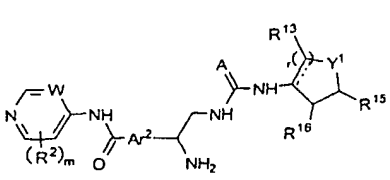
III25



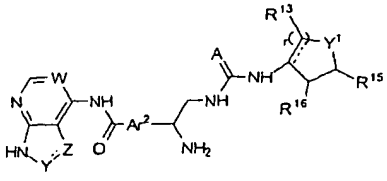
III26



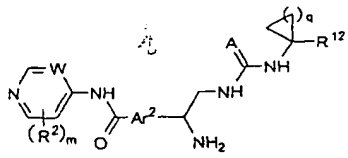
III27



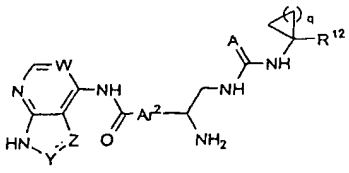
III28



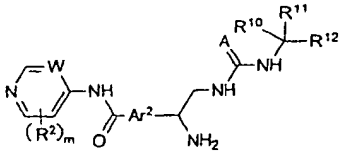
III29



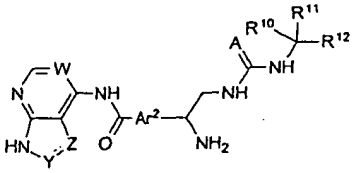
III30



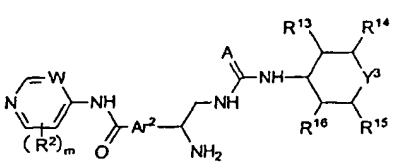
III31



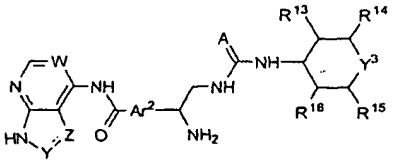
III32



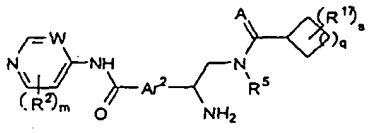
III33



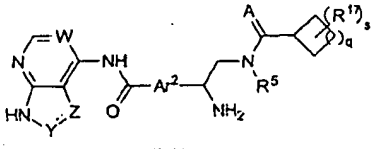
III34



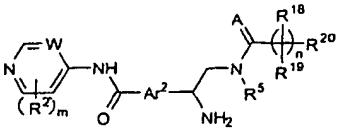
III35



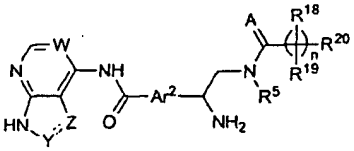
IV24



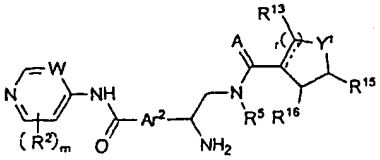
IV25



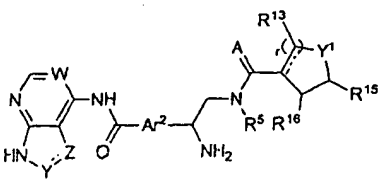
IV26



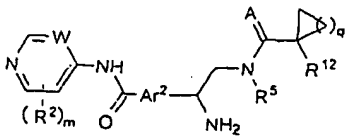
IV27



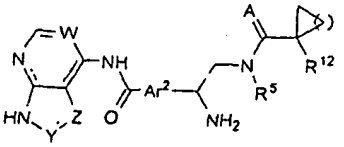
IV28



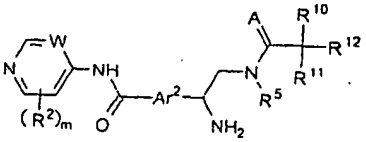
IV29



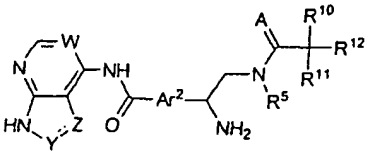
IV30



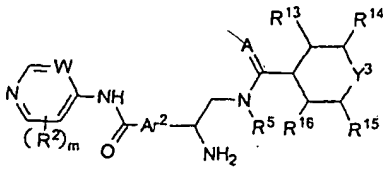
IV31



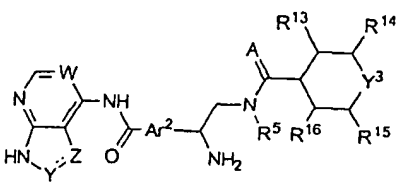
IV32



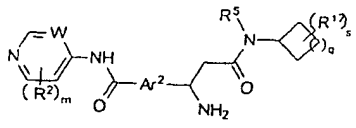
IV33

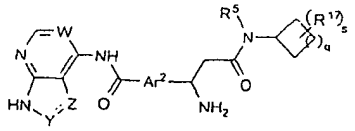


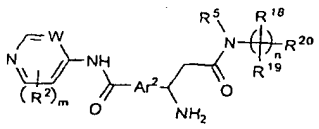
IV34

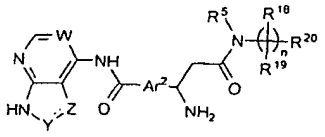


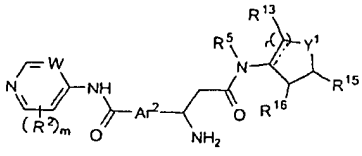
IV35

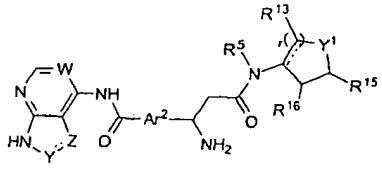

V24

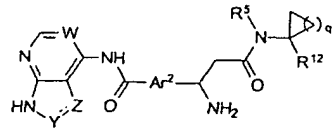

V25

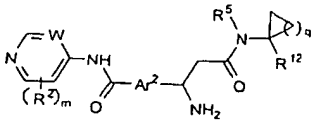

V26

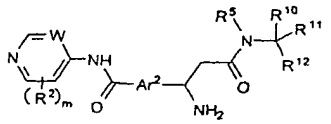

V27

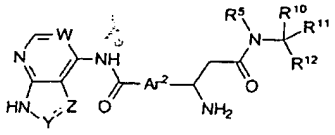

V28

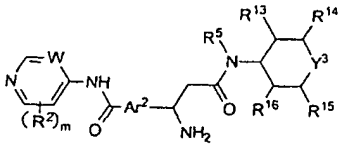

V29

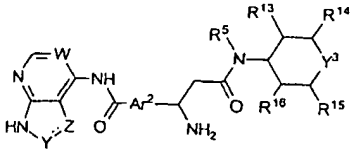

V30

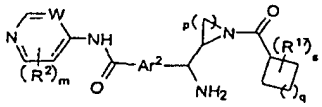

V31

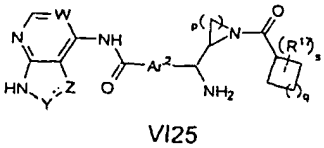

V32

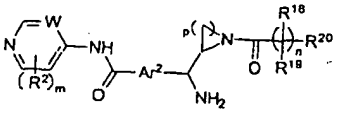

V33

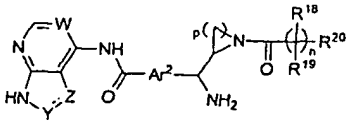

V34

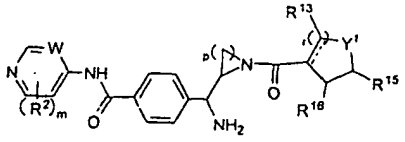

V35

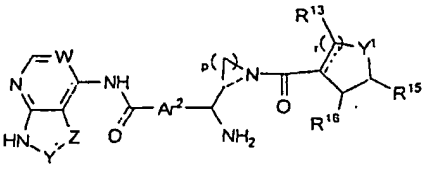

VI24

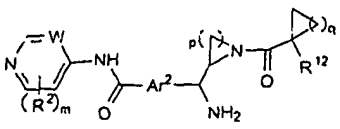

VI25

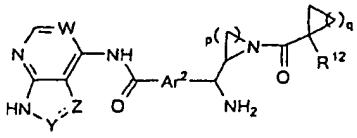

VI26

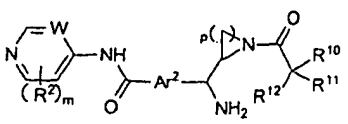

VI27

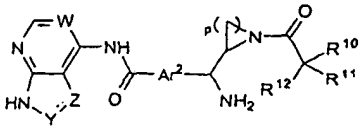

VI28

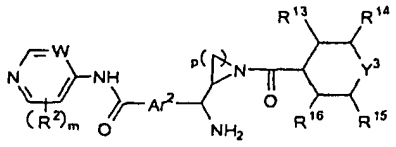

VI29

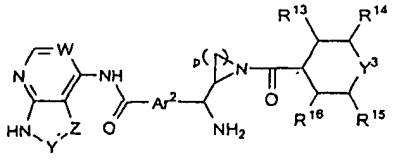

VI30


VI31


VI32

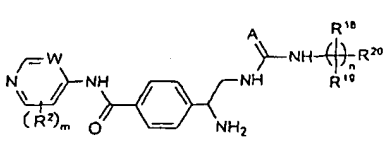

VI33


VI34

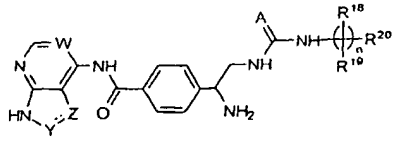

VI35

em que Ar^2, A, s, p, q, r, m, n, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

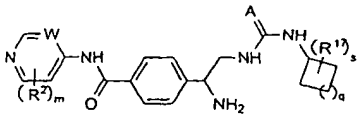
19) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores tendo uma das Fórmulas estruturais



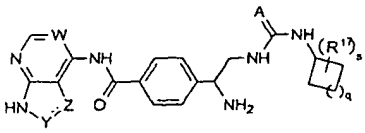
III36



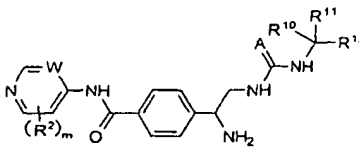
III37



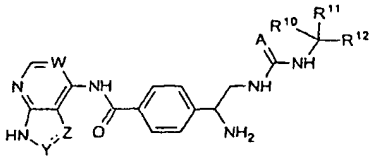
III38



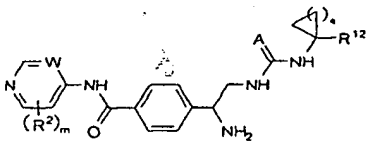
III39



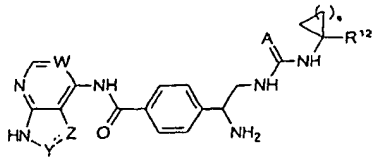
III40



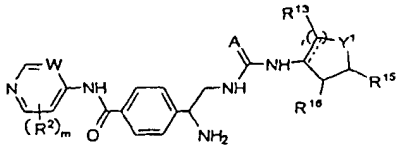
III41



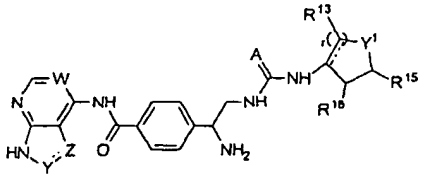
III42



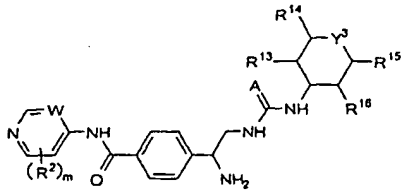
III43



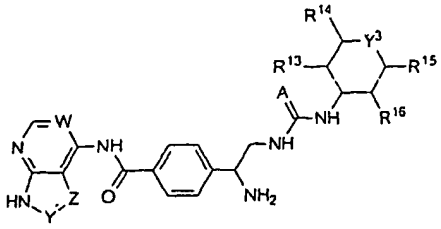
III44



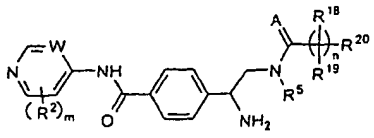
III45



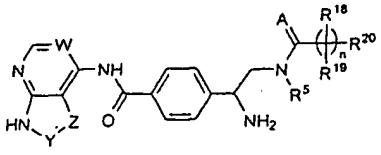
III46



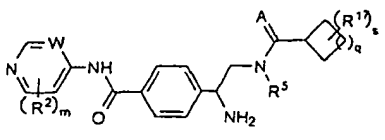
III47



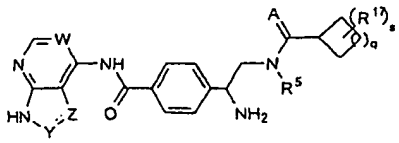
IV36



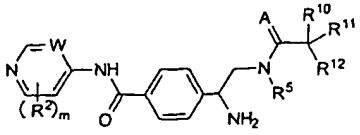
IV37



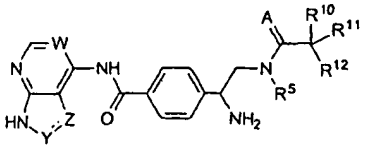
IV38



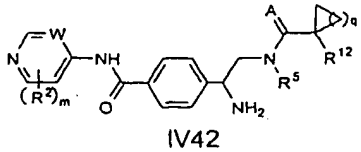
IV39



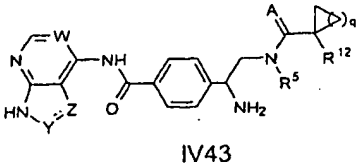
IV40



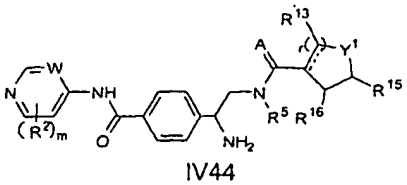
IV41



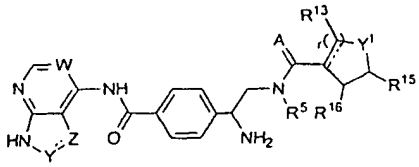
IV42



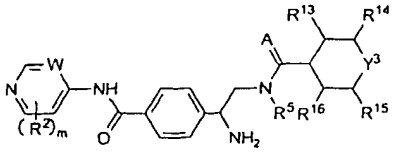
IV43



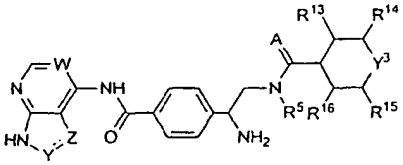
IV44



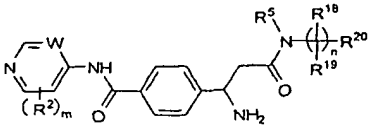
IV45



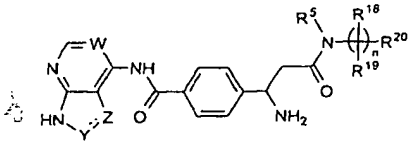
IV46



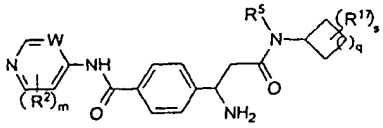
IV47



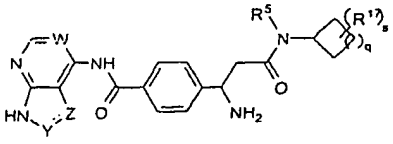
V36



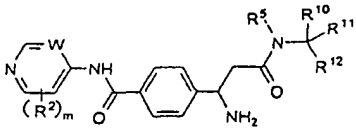
V37



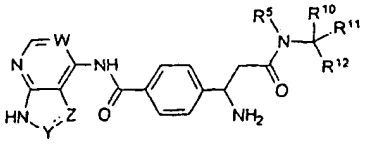
V38



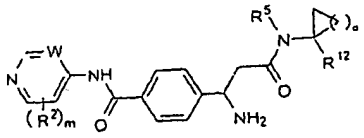
V39



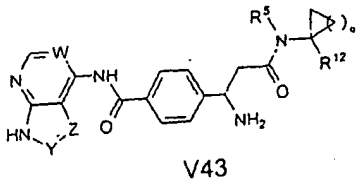
V40



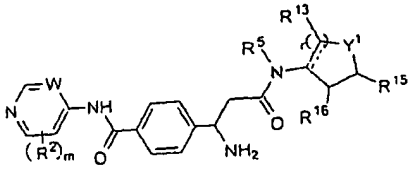
V41



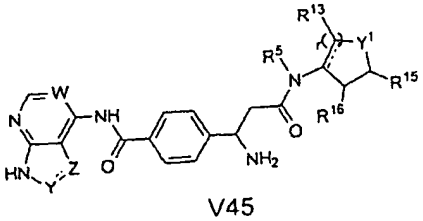
V42



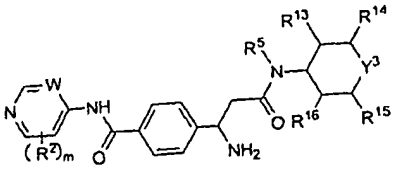
V43



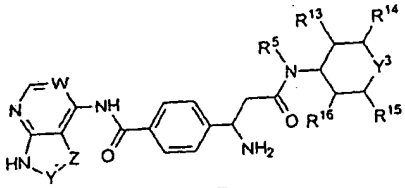
V44



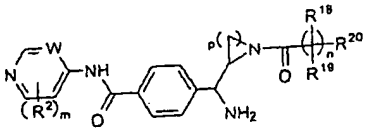
V45



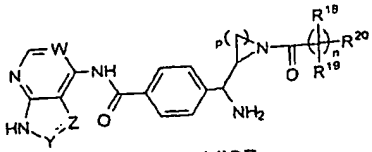
V46



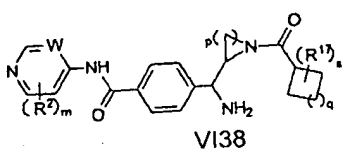
V47



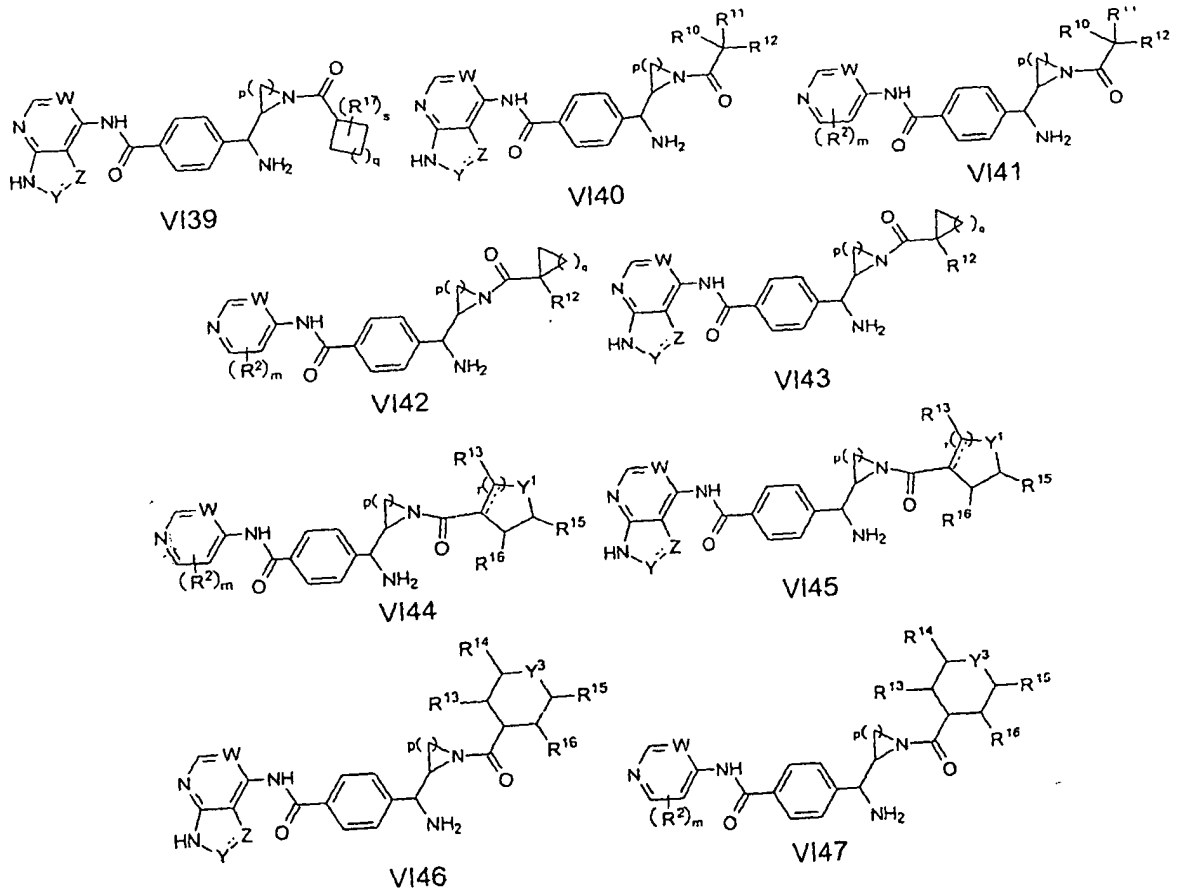
VI36



VI37



VI38



em que A, s, p, q, r, n, m, W, Y, Y^1, Z, R^2, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} e R^{20} possuem os mesmos significados que os acima definidos.

20) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que:

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

Y^3 é selecionado de CH_2, CH_2-CH_2 O, S ou NH,

A é O ou S, W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é N ou CR^2, em que R^2 é hidrogênio ou alquil, R5 é hidrogênio, alquil ou cicloalquil,

p é 3 ou 4,

q é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3 ou 4,

n é um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7,

em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

em que R^{12} é selecionado de aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil

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

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

em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil,

ou R^{13} e R^{14} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

ou r é 2 e dois R^{13} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil,

em que R^{15} e R^{16} formam, em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

s é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que R^{17} é selecionado de halo, ou um grupo selecionado de alquenilaminooxi, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilaminossulfonil, alquilcarbonil, alquilcarbonilamino, alquiloxiaminoalquenil, alquiloxicarbonil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquiltio, amino, aralquil, aril, arilalquenilaminooxi, arilamino, arilaminossulfonil, arilcarbonil, arilcarbonilamino, ariloxi, ciano, cicloalquil, haloalcoxi, haloalquil, haloaril, heteroaril, heteroarilalquenilaminooxi, heteroarilalquil, heteroarilcarbonilamino, heterociclil, hidroxialquil, nitro, oxo, sulfonil, ou dois R^{17} formam, em conjunto com os átomos aos quais são ligados, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil,

alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroarilalquil,

em que R^{20} é selecionado de hidrogênio, ou um grupo selecionado de alquil, cicloalquil, alquilaminoalquil, alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquil, alquilssulfonil, alquilssulfonilamino, alquilssulfonilaminoalquil, amino, aminoalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ciano, cianoalquil, hidroxil, hidroxialquil, alcoxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, carboxi, alcoxicarbonilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroarilalquil, sendo cada grupo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano, haloalcoxi, haloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilcarbonil, heterociclil, hidroxil, nitro, oxo ou sulfonil,

em que R^{21} é selecionado de alquil, aril, alquilcarbonil, heteroaril ou heteroarilcarbonil.

21) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que:

A é O ou S,

W é N ou CR^2, Y é N ou CR^2, Z é CH ou N, em que R^2 é hidrogênio ou metil, p é 3 ou 4, m é 0, s é selecionado de 0, 1, 2 ou 3, r é 1 ou 2, n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8,

em que R^5 é selecionado de hidrogênio, alquil ou cicloalquil,

q é selecionado de 1, 2, 3 ou 4,

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril ou aralquil,

R^{17} é selecionado de halo, alcoxi, alquil, alquilamino, alquilcarbonil, alquileteroaril, alquilssulfonil, aralquil, aril, arilamino, ariloxi, ciano,

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

Y^2 é selecionado de $CH(R^{14})$, S, NH, O, C(=O)

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil, ou formam um anel aril em conjunto com átomos de carbono aos quais são ligados,

Y^3 é selecionado de CH_2, S, CH_2-CH_2, NH, O, C(=O)

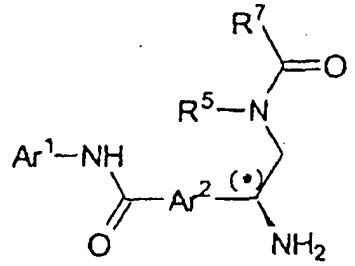
em que X_1, X_2 e X^3 são independentemente selecionados de CH ou N,

X^4 é selecionado de N, S ou CH,

X^5 é selecionado de CH ou S.

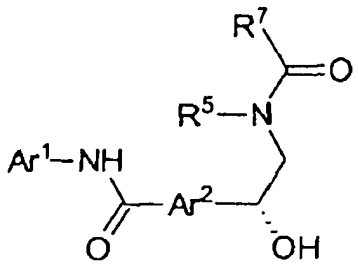
22) Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, selecionado de um composto relacionado em qualquer uma das Tabelas 1 a 8.

23) Método de sintetização de um composto da Fórmula XXIII que compreende os passos de reação a um composto da Fórmula XX:



XX

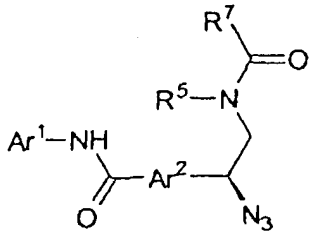
com o catalisador de Noyori obtendo um composto da Fórmula XXI,



XXI

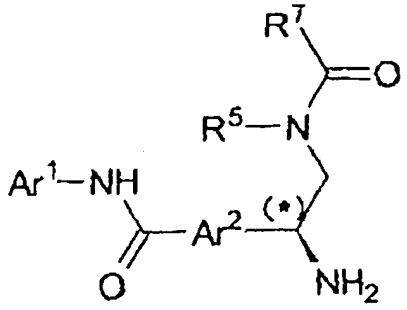
reagindo o composto da Fórmula XXI com difenilfosforil azida (DPPA) e 1,8-

diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) obtendo azida da Fórmula XXII, e



XXII

reagindo o composto da Fórmula XXII com Pd/C obtendo o composto da Fórmula XXIII,



XXIII

em que Ar^2 é fenileno e Ar^1, R^5 e R^7 possuem os mesmos significados que os definidos nas reivindicações 1 a 22.

24) Composto a ser obtido pelo método da reivindicação 23.

25) Composição farmacêutica e/ou veterinária compreendendo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24.

26) Composição farmacêutica e/ou veterinária de acordo com a reivindicação 25 compreendendo pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 e pelo menos um veículo, excipiente ou diluente aceitável para fins farmacêuticos e/ou veterinários.

27) Composto de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para uso na medicina humana ou veterinária.

28) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 no preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende

doenças metabólicas, diabetes, ansiedade, compulsão, sintomas de retirada, contração muscular, convulsões, epilepsia, dores, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias e/ou para regular o sistema imunológico e/ou resposta imunológica e/ou inflamatória em mamíferos.

29) Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que as referidas doenças ou distúrbios metabólicos compreendem pelo menos condições hiperglicêmicas e/ou outras condições e/ou doenças que estão associadas com a insulina, selecionadas do grupo que consiste em diabetes Tipo I e Tipo II, severa resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e diabetes resistentes à insulina, que compreendem a Síndrome de Mendenhall, Síndrome de Werner, o leprecaunismo e diabetes lipoatróficas e outras lipoatrofias;

obesidade;

condições causadas ou geralmente associadas com condições hiperglicêmicas e/ou obesidade, incluindo hipertensão, osteoporose e/u lipodistrofia; ou

síndrome metabólica;

e doenças metabólicas inerentes; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas associados com estas doenças metabólicas.

30) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de diabetes Tipo II, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

31) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de obesidade, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

32) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento e/ou alívio de dor; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das

complicações e/ou sintomas a ela associados.

33) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias, selecionadas do grupo que compreende dermatite de contato, psoríase, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

34) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares e vasculares selecionadas do grupo que compreende a apoplexia aguda, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, doença cardíaca, remodelagem cardíaca, angina, vasoespasmo coronário, vasoespasmo cerebral, vasoconstrição pulmonar, restenose, hipertensão, hipertensão pulmonar, aterosclerose, trombose, incluindo trombose profunda e doenças relacionadas a plaquetas, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

35) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 no preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende os distúrbios dos olhos, disfunção erétil, doenças cardiovasculares, vasculares, inflamatórias, proliferativas, neurológicas e doenças do sistema nervoso central, asma brônquica, osteoporose, doenças renais e AIDS.

36) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo que compreende disfunção erétil, asma brônquica, osteoporose, doenças inflamatórias, renais ou AIDS, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

37) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de

doenças dos olhos, incluindo a retinopatia, degeneração macular e glaucoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

38) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbios neurológicos do SNC selecionados do grupo que compreende a apoplexia, esclerose múltipla, lesão medular ou cerebral, doenças desmielinizantes e inflamatórias que compreendem o mal de Alzheimer, esclerose múltipla e dor neuropática, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

39) Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24 para o preparo de um medicamento para prevenção e/ou tratamento do câncer selecionado do grupo que compreende o câncer cerebral (gliomas), da mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata ou tireóide, leucemia, linfoma, sarcoma, melanoma, e/ou para a prevenção, tratamento e/ou redução das complicações e/ou sintomas a elas associados.

40) Método para inibição da atividade de pelo menos uma quinase, *in vitro* ou *in vivo* usando um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e 24, ou uma composição compreendendo o referido composto.

41) Método da reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o referido uso é *in vitro*.

42) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é epsilo de PKC.

43) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41 para inibição da atividade de epsilon e teta de PKC.

44) Método da reivindicação 40 ou reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é ROCK.

45) Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida das isóformos alfa e/ou beta da ROCK.

46) Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quinase é escolhida do isóformo alfa da ROCK.