

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.10.10**

(30) Prioridade(s): **2005.10.07 US 724619 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.12.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.01.12**  
**053/2011**

(73) Titular(es):

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY  
LIMITED**

**1-1 DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-  
SHI, OSAKA 541-0045 JP**

(72) Inventor(es):

JEFFREY A. STAFFORD

US

QING DONG

US

SANJIB DAS

US

JASON W. BROWN

US

XIANCHANG GONG

US

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO  
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE CINASE**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, KITS E MÉTODOS PARA UTILIZAÇÃO COM CINASES QUE COMPREENDEM UM COMPOSTO SELECIONADO DO GRUPO CONSISTINDO DE FÓRMULA (I), EM QUE AS VARIÁVEIS SÃO COMO AQUI DEFINIDAS.

## **DESCRIÇÃO**

### **"INIBIDORES DE CINASE"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se a compostos que podem ser utilizados para inibir cinases, como também a composições dos mesmos e a kits compreendendo estes compostos. A presente invenção também se refere à utilização de compostos de acordo com a presente invenção para tratar vários distúrbios.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se a inibidores de enzimas que catalisam a transferência de fosforilo e/ou que ligam nucleótidos de ATP/GTP, a composições compreendendo os inibidores e a métodos de utilização dos inibidores e das composições de inibidor. Os inibidores e as composições compreendendo os mesmos são úteis para o tratamento ou modulação de doenças nas quais podem estar envolvidas fosforil-transferases, incluindo cinases, de sintomas dessas doenças, ou o efeito de outros eventos fisiológicos mediados por fosforil-transferases, incluindo cinases. A invenção também proporciona métodos de preparação dos compostos inibidores e métodos de tratamento de doenças nas quais está envolvida uma ou mais actividades de fosforil-transferases, incluindo cinases.

As fosforil-transferases são uma grande família de enzimas que transferem grupos contendo fósforo de um substrato para outro. De acordo com as convenções definidas pelo Comité de Nomenclatura da Associação Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB), as enzimas deste tipo têm números da Comissão de Enzimas (EC) que começam com 2.7.-.- (Ver, Bairoch A., The ENZYME database in *Nucleic Acids Res.* 28:204-305 (2000)). As cinases são uma classe de enzimas que actuam na catálise da transferência de fosforilo. As proteína-cinases constituem a maior subfamília de fosforil-transferases estruturalmente relacionadas e são responsáveis pelo controlo de uma grande variedade de processos de transdução de sinal na célula. (Ver, Hardie, G. e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*, I e II, Academic Press, San Diego, CA). Julga-se que as proteína-cinases se desenvolveram a partir de um gene ancestral comum devido à conservação da sua estrutura e função catalítica. Quase todas as cinases contêm um domínio catalítico semelhante de 250-300 aminoácidos. As proteína-cinases podem ser classificadas em famílias pelos substratos que fosforilam (e. g., proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, histidina, etc.). Foram identificados motivos da sequência de proteína-cinase que, em geral, correspondem a cada uma destas famílias de cinase (Ver, por exemplo, Hanks, S.K.; Hunter, T., *FASEB J.* 9:576-596 (1995); Kington *et al.*, *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles *et al.*, *Cell* 70:419-429 (1992); Kunz *et al.*, *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos *et al.*, *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)). As cinases de lípidos (e. g., PI3K) constituem um grupo separado de cinases com semelhança estrutural com as proteína-cinases.

As proteína e lípido-cinases regulam muitos processos celulares diferentes incluindo, mas não se limitando a, proliferação, crescimento, diferenciação, metabolismo, eventos

do ciclo celular, apoptose, motilidade, transcrição, tradução e outros processos de sinalização, adicionando grupos fosfato a alvos, tais como proteínas ou lípidos. Os eventos de fosforilação catalisados por cinases actuam como interruptores moleculares que podem modular ou regular a função biológica da proteína alvo. A fosforilação de proteínas alvos ocorre em resposta a uma diversidade de sinais extracelulares (hormonas, neurotransmissores, factores de crescimento e diferenciação, etc.), eventos do ciclo celular, stresses ambientais ou nutricionais, etc. As proteína e lípido-cinases podem actuar nas vias de sinalização para activar ou inactivar, ou modular (quer directa ou indirectamente) a actividade dos alvos. Estes alvos podem incluir, por exemplo, enzimas metabólicas, proteínas reguladoras, receptores, proteínas citoesqueléticas, canais ou bombas de iões, ou factores de transcrição. A sinalização não controlada devido a um controlo deficiente da fosforilação de proteínas foi implicada num número de doenças e condições patológicas, incluindo, por exemplo, inflamação, cancro, alergia/asma, doenças e estados do sistema imunitário, doença e estados do sistema nervoso central (SNC), doença cardiovascular, dermatologia e angiogénese.

O interesse inicial nas proteína-cinases como alvos farmacológicos foi estimulado pelas observações de que muitos oncogenes virais codificam proteína-cinases celulares estruturalmente modificadas com actividade enzimática constitutiva. Estas observações apontaram para o envolvimento potencial de proteína-cinases relacionadas com oncogenes em distúrbios proliferativos humanos. Subsequentemente, a actividade desregulada de proteína-cinase, resultante de uma variedade de outros mecanismos subtis, foi implicada na fisiopatologia de um número de distúrbios humanos importantes

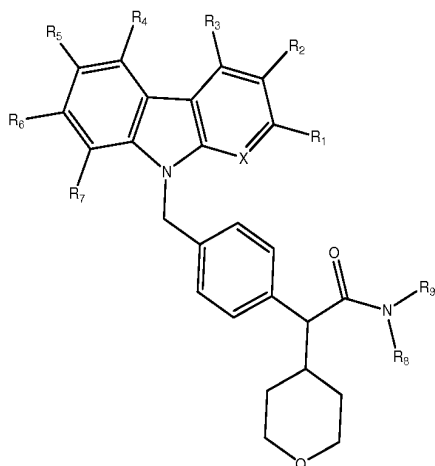
incluindo, por exemplo, cancro, estados do SNC e doenças imunologicamente relacionadas. O desenvolvimento de inibidores selectivos de proteína-quinase que possam bloquear os estados patológicos e/ou sintomas resultantes da actividade proteína-quinase aberrante gerou, por isso, muito interesse.

O cancro resulta da desregulação dos processos normais que controlam a divisão e diferenciação celular e a morte apoptótica de células. As proteína-quinases desempenham um papel crítico neste processo regulador. Uma lista parcial não limitativa de tais cinases inclui *abl*, *Aurora-A*, *Aurora-B*, *Aurora-C*, *ATK*, *bcr-abl*, *Blk*, *Brk*, *Btk*, *c-Kit*, *c-Met*, *c-Src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *cRaf1*, *CSF1R*, *CSK*, *EGFR*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4*, *ERK*, *Fak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *FLK-4*, *Flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *Hck*, *IGF-1R*, *INS-R*, *Jak*, *KDR*, *Lck*, *Lyn*, *MEK*, *p38*, *PDGFR*, *PIK*, *PKC*, *PYK2*, *Ros*, *Tie1*, *Tie2*, *Trk*, *Yes* e *Zap70*. Na biologia de mamíferos, tais proteína-quinases compreendem vias de sinalização de proteína-quinases activadas por mitogénio (MAPK). As vias de sinalização de MAPK são activadas inadequadamente por uma diversidade de mecanismos comuns associados a doenças, tais como mutação de genes *ras* e desregulação de receptores de factor de crescimento (Magnuson et al., *Seminars in Cancer Biology* 5:247-252 (1994)). Portanto, a inibição de proteína-quinases é um objectivo da presente invenção.

As *Aurora* cinases (*Aurora-A*, *Aurora-B*, *Aurora-C*) são serina/treonina proteína-quinases que foram implicadas no cancro humano, tais como tumores do cólon, mama e outros tumores sólidos. Julga-se que a *Aurora-A* (também por vezes referida como *AIK*) esteja envolvida em eventos de fosforilação de proteína que regulam o ciclo celular. Especificamente, a *Aurora-A* pode desempenhar um papel no controlo da segregação exacta de

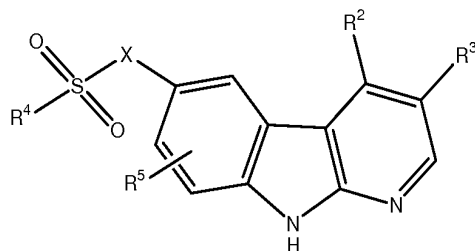
cromossomas durante a mitose. A regulação inadequada do ciclo celular pode conduzir a proliferação celular e outras anomalias. Em tecido humano de cancro do cólon, verificou-se que as Aurora-A, Aurora-B e Aurora-C estavam sobreexpressas (Ver, Bischoff *et al.*, *EMBO J.*, 17:3052-3065 (1998); Schumacher *et al.*, *J. Cell Biol.* 143:1635-1646 (1998); Kimura *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272:13766-13771 (1997)).

O documento EP-A-1367058 descreve compostos de fórmula geral:



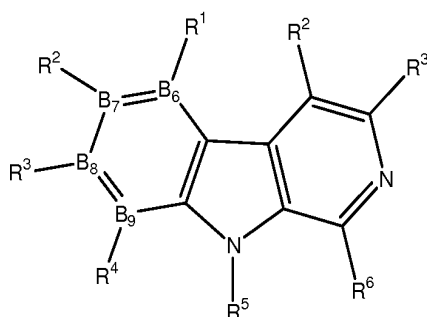
Os compostos descritos têm actividade de inibição da secreção de lipoproteína relacionada com apo B e são úteis no tratamento de hiperlipidemia, arteriosclerose, obesidade e pancreatite.

O documento WO 2006/131552, o qual foi publicado depois da data de prioridade do presente pedido, descreve compostos de fórmula geral:



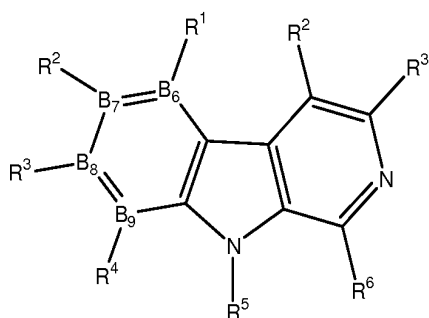
Os compostos descritos são inibidores de CDX-1 e são adequados para tratamento de doenças caracterizadas pela proliferação excessiva ou anormal de células.

O documento EP-A-1134221 descreve compostos de fórmula geral:



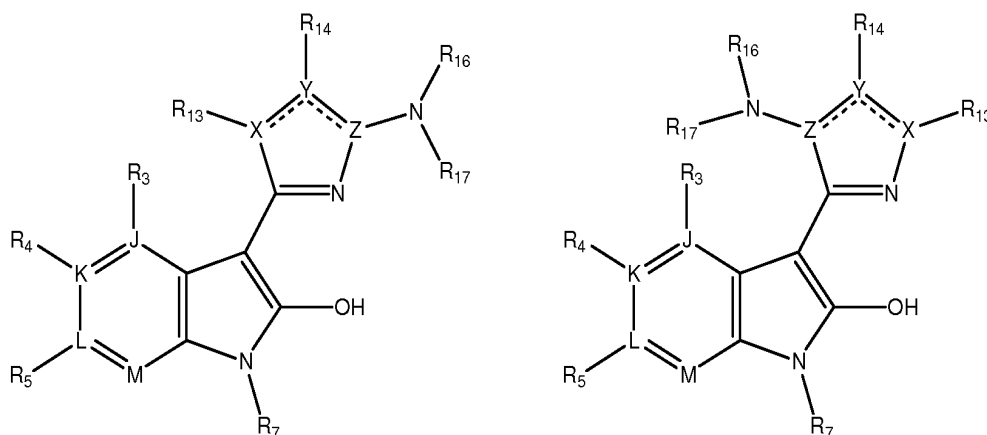
Os compostos descritos são inibidores de IκB-cinase e são adequados para o tratamento de doenças em cujo curso está envolvida uma actividade aumentada de NFκB.

O documento EP-A-1209158 também descreve compostos de fórmula geral:



Os compostos descritos são inibidores de I $\kappa$ B-cinase e são adequados para o tratamento de doenças em cujo curso está envolvida uma actividade aumentada de NF $\kappa$ B.

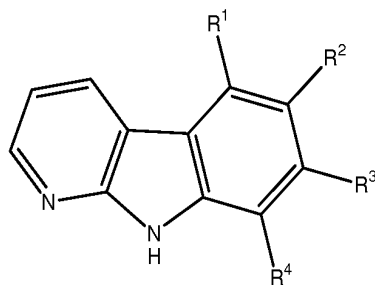
O documento WO 2005/123672, o qual foi publicado após a data de prioridade do presente pedido, descreve compostos de fórmula geral:



Estes compostos são úteis como inibidores de cinases.

I. Bhatti *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1997**, 3581-3585, descreve a síntese de compostos de fórmula:





L.K. Mehta *et al.* *J Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1993**, 1261-1267, descreve a síntese de compostos de  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -carbolina e derivados de quinona daqueles.

Existe uma necessidade contínua de encontrar novos agentes terapêuticos para tratar doenças humanas. As proteína-cinases, especificamente, mas não se limitando a Aurora-A, Aurora-B e Aurora-C, são alvos especialmente atractivos para a identificação de novas substâncias terapêuticas devido ao seu papel importante no cancro, diabetes, doença de Alzheimer e outras doenças.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a compostos que têm actividade para inibir cinases. A presente invenção também proporciona composições, artigos fabricados e kits compreendendo estes compostos.

Numa forma de realização é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de cinase de acordo com a presente invenção como um ingrediente activo. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem compreender opcionalmente 0,001%-100% de um ou mais inibidores de cinase

desta invenção. Estas composições farmacêuticas podem ser administradas ou co-administradas por uma grande variedade de vias, incluindo por exemplo, por via oral, parentérica, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, lipossomal, inalação, vaginal, intra-ocular, via administração local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou intratecal. As composições também podem ser administradas ou co-administradas em formas de dosagem de administração lenta.

A invenção também é dirigida a kits e outros artigos fabricados de tratamento de estados patológicos associados a cinases.

Numa forma de realização é proporcionado um kit que compreende uma composição compreendendo, pelo menos, um inibidor de cinase da presente invenção em associação com instruções. As instruções podem indicar o estado patológico para o qual a composição é administrada, informações sobre a conservação, informações sobre dosagem e/ou instruções no que se refere ao modo de administrar a composição. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para guardar a composição. O kit também pode compreender opcionalmente componentes adicionais, tal como seringas para a administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de doses únicas ou múltiplas.

Noutra forma de realização é proporcionado um artigo fabricado que compreende uma composição compreendendo, pelo menos, um inibidor de cinase da presente invenção em associação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode

compreender um recipiente para guardar a composição. O recipiente pode compreender opcionalmente uma etiqueta que indica o estado patológico para o qual a composição é administrada, informações sobre a conservação, informações sobre a dosagem e/ou instruções no que se refere ao modo de administrar a composição. O kit também pode compreender opcionalmente componentes adicionais, tal como seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de doses únicas ou múltiplas.

Também são proporcionados métodos de preparação de compostos, composições e kits de acordo com a presente invenção. Por exemplo, são aqui proporcionados vários esquemas de síntese para sintetizar os compostos de acordo com a presente invenção.

Também são proporcionados métodos de utilização de compostos, composições, kits e artigos fabricados de acordo com a presente invenção.

Numa forma de realização, os compostos, composições, kits e artigos fabricados são utilizados para inibir cinases.

Noutra forma de realização, os compostos, composições, kits e artigos fabricados são utilizados para tratar um estado patológico para o qual as cinases possuem actividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado patológico.

Noutra forma de realização, a invenção compreende um composto de acordo com a presente invenção para ser utilizado como um medicamento.

Noutra forma de realização é proporcionado um composto de acordo com a presente invenção para ser utilizado na inibição de proliferação celular.

Refira-se que, no que respeita a todas as formas de realização acima, a presente invenção pretende abranger todas as formas ionizadas (e. g., sais) e solvatos (e. g., hidratos) farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, independentemente de essas formas ionizadas e solvatos serem indicados, ou não, uma vez que é bem conhecida na técnica a administração de agentes farmacêuticos numa forma ionizada ou solvatada. Refira-se também que, a menos que seja indicada uma estereoquímica particular, a indicação de um composto pretende abranger todos os estereoisómeros possíveis (e. g., enantiómeros ou diastereómeros dependendo do número de centros quirais), independentemente de o composto ser apresentado, ou não, como um isómero individual ou uma mistura de isómeros. Além disso, salvo indicação em contrário, a indicação de um composto pretende abranger todas as formas de ressonância e tautómeros possíveis. Com respeito às reivindicações, a linguagem "composto compreendendo a fórmula" pretende abranger o composto e todas as formas ionizadas e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, todos os estereoisómeros possíveis e todas as formas de ressonância e tautómeros possíveis, salvo especificamente indicado em contrário na reivindicação relacionada.

## **DEFINIÇÕES**

A menos que indicado de outro modo, os seguintes termos utilizados na descrição e reivindicações devem ter os significados seguintes para os efeitos deste Pedido.

"Alicíclico" significa uma unidade compreendendo uma estrutura de anel não aromático. As unidades alicíclicas podem ser saturadas ou parcialmente insaturadas com uma, duas ou mais ligações duplas ou triplas. As unidades alicíclicas também podem compreender opcionalmente heteroátomos, tais como azoto, oxigénio e enxofre. Os átomos de azoto podem estar opcionalmente quaternizados ou oxidados e os átomos de enxofre podem estar opcionalmente oxidados. Exemplos de unidades alicíclicas incluem, mas não se limitam a unidades com anéis  $C_{3-8}$ , tais como ciclopropilo, ciclo-hexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclo-hexadieno, ciclo-heptano, ciclo-hepteno, ciclo-heptadieno, ciclooctano, cicloocteno e ciclooctadieno.

"Alifático" significa uma unidade caracterizada por um arranjo de cadeia linear ou ramificada de átomos constituintes de carbono e pode ser saturada ou parcialmente insaturada com uma, duas ou mais ligações duplas ou triplas.

"Alcoxilo" significa uma unidade de oxigénio possuindo um substituinte alquilo adicional. Os grupos alcoxilo da presente invenção podem estar opcionalmente substituídos.

"Alquilo" representado por si só, significa um radical alifático, saturado ou insaturado, linear ou ramificado possuindo uma cadeia de átomos de carbono, opcionalmente átomos de oxigénio (Ver "oxa-alquilo"), oxoalquilo (Ver "oxoalquilo"), enxofre (Ver "tioalquilo") ou azoto (Ver "aza-alquilo") entre os átomos de carbono. São tipicamente utilizados alquilo  $C_x$  e alquilo  $C_{x-y}$ , em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, alquilo  $C_{1-6}$  inclui alquilos que têm uma cadeia entre 1 e 6 carbonos (e. g., metilo, etilo, propilo,

isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo e semelhantes). Alquilo representado juntamente com outro radical (e. g., como em arilalquilo, heteroarilalquilo) significa um radical bivalente alifático, saturado ou insaturado, linear ou ramificado possuindo o número de átomos indicado ou, quando não são indicados átomos, uma ligação (e. g., aril(C<sub>6-10</sub>)alquilo(C<sub>1-3</sub>) inclui, benzilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo e semelhantes).

"Alcenilo" significa uma cadeia de carbono, linear ou ramificada que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de alcenilo incluem vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo e semelhantes.

"Alcinilo" significa uma cadeia de carbono, linear ou ramificada que contém pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de alcinilo incluem etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo e semelhantes.

"Alquileno", salvo indicação em contrário, significa um radical bivalente alifático, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. São tipicamente utilizados alquileno C<sub>x</sub> e alquileno C<sub>x-y</sub>, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, alquileno C<sub>1-6</sub> inclui metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), trimetileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), tetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2-butenileno (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2-metiltetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), pentametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) e semelhantes.

"Alcenileno" significa uma cadeia de carbono bivalente, linear ou ramificada, possuindo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de alcenileno incluem eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo e semelhantes.

"Alcinileno" significa uma cadeia de carbono bivalente, linear ou ramificada possuindo uma ou mais ligação triplas carbono-carbono. Exemplos de alcinileno incluem etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo e semelhantes.

"Alquilideno" significa um radical alifático, saturado ou insaturado, linear ou ramificado ligado à molécula parental por uma ligação dupla. São tipicamente utilizados alquilideno  $C_X$  e alquilideno  $C_{X-Y}$ , em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, alquilideno  $C_{1-6}$  inclui metileno ( $=CH_2$ ), etilideno ( $=CHCH_3$ ), isopropilideno ( $=C(CH_3)_2$ ), propilideno ( $=CHCH_2CH_3$ ), alilideno ( $=CH-CH=CH_2$ ) e semelhantes).

"Amino" significa uma unidade azoto possuindo mais dois substituintes em que, por exemplo, um átomo de hidrogénio ou carbono está ligado ao azoto. Por exemplo, grupos amino representativos incluem  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N$ Halquilo- $C_{1-10}$ ,  $-N$ (alquilo- $C_{1-10}$ ) $_2$ ,  $-N$ Harilo,  $-N$ Hheteroarilo,  $-N$ (arilo) $_2$ ,  $-N$ (heteroarilo) $_2$  e semelhantes. Opcionalmente, os dois substituintes em conjunto com o azoto também podem formar um anel. Salvo indicação em contrário, os compostos da invenção contendo unidades amino podem incluir derivados protegidos daquelas. Os grupos de protecção adequados para unidades amino incluem acetilo, terc-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo e semelhantes.

"Aza-alquilo" significa um alquilo, como definido acima, com a exceção de que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquilo estão substituídos com átomos de azoto (-N-) substituídos ou não substituídos. Por exemplo, um aza-alquilo (C<sub>1-10</sub>) refere-se a uma cadeia compreendendo entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de azoto.

"Animal" inclui humanos, mamíferos não humanos (e. g., cães, gatos, coelhos, gado, cavalos, ovelhas, cabras, suínos, veados e semelhantes) e não mamíferos (e. g., aves e semelhantes).

"Aromático" significa uma unidade em que os átomos constituintes formam um sistema de anel insaturado, todos os átomos no sistema cíclico estão hibridados  $sp^2$  e o número total de electrões pi é igual a  $4n+2$ . Um anel aromático pode ser de modo a que os átomos endocíclicos são apenas átomos de carbono ou pode incluir átomos de carbono e diferentes de carbono (ver Heteroarilo).

"Arilo" significa uma estrutura de anel monocíclico ou policíclico em que cada anel é aromático ou quando fundido com um ou mais anéis forma uma estrutura de anel aromático. Se um ou mais átomos endocíclicos não é carbono (e. g., N, S), o arilo é um heteroarilo. São tipicamente utilizados arilo C<sub>x</sub> e arilo C<sub>x-y</sub>, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono no anel.

"Bicicloalquilo" significa uma estrutura de anel bicíclico fundido ou policíclico em ponte, saturada ou parcialmente insaturada.



"Bicicloarilo" significa uma estrutura de anel bicíclico em que os anéis estão ligados por uma ligação simples ou fundidos e, pelo menos, um dos anéis compreendendo a estrutura é aromático. São tipicamente utilizados bicicloarilo  $C_X$  e bicicloarilo  $C_{X-Y}$ , em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na estrutura de anel bicíclico e directamente ligados ao anel.

"Anel em ponte" como aqui utilizado refere-se a um anel que está ligado a outro anel para formar um composto possuindo uma estrutura bicíclica, em que dois átomos endocíclicos que são comuns a ambos os anéis não estão directamente ligados um ao outro. Exemplos não exclusivos de compostos comuns que possuem um anel em ponte incluem borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano e semelhantes. Um ou ambos os anéis do sistema bicíclico também podem compreender heteroátomos.

"Carbamoílo" significa o radical  $-OC(O)NR_aR_b$ , em que  $R_a$  e  $R_b$  são, cada, independentemente dois substituintes adicionais, em que um átomo de hidrogénio ou carbono está ligado ao azoto.

"Carbociclo" significa um anel consistindo de átomos de carbono.

"Derivado carbocíclico de cetona" significa um derivado carbocíclico em que o anel contém uma unidade  $-CO-$ .

"Carbonilo" significa o radical  $-CO-$ . Refira-se que o radical carbonilo pode estar ainda substituído com uma diversidade de substituintes para formar grupos carbonilo diferentes incluindo ácidos, halogenetos ácidos, aldeídos, amidas, ésteres e cetonas.

"Carboxilo" significa o radical  $\text{-CO}_2\text{-}$ . Assinale-se que os compostos da invenção contendo unidades carboxilo podem incluir os seus derivados protegidos, *i. e.*, em que o oxigénio está substituído com um grupo de protecção. Os grupos de protecção adequados para unidades carboxilo incluem benzilo, *terc*-butilo e semelhantes.

"Ciano" significa o radical  $\text{-CN}$ .

"Cicloalquilo" significa uma estrutura de anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico em ponte, saturado ou parcialmente insaturado, não aromático. São tipicamente utilizados cicloalquilo  $\text{C}_x$  e cicloalquilo  $\text{C}_{x-y}$ , em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na estrutura de anel. Por exemplo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexenilo, 2,5-ciclo-hexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, deca-hidronaftilo, oxociclo-hexilo, dioxociclo-hexilo, tiociclo-hexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo e semelhantes.

"Cicloalquilenos" significa uma estrutura bivalente de anel monocíclico ou policíclico, saturado ou parcialmente insaturado. São tipicamente utilizados cicloalquilenos  $\text{C}_x$  e cicloalquilenos  $\text{C}_{x-y}$ , em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na estrutura de anel.

"Doença" inclui especificamente qualquer estado não saudável de um animal ou parte deste e inclui um estado não saudável que pode ser provocado por, ou relacionado com, terapia médica ou veterinária aplicada a esse animal, *i. e.*, os "efeitos secundários" dessa terapia.

"Anel fundido" como aqui utilizado refere-se a um anel que está ligado a outro anel para formar um composto possuindo uma estrutura bicíclica quando os átomos endocíclicos que são comuns a ambos os anéis estão directamente ligados um ao outro. Os exemplos não exclusivos de anéis fundidos comuns incluem decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indole, furano, benzofurano, quinolina e semelhantes. Os compostos possuindo sistemas de anéis fundidos podem ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos e semelhantes.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

"Alquilo substituído com halo", como um grupo isolado ou parte de um grupo maior, significa "alquilo" substituído com um ou mais átomos "halo", como esses termos são definidos neste Pedido. Alquilo substituído com halo inclui haloalquilo, di-haloalquilo, tri-haloalquilo, per-haloalquilo e semelhantes (e. g., alquilo(C<sub>1-3</sub>) substituído com halo inclui clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo e semelhantes).

"Heteroátomo" refere-se a um átomo que não é um átomo de carbono. Exemplos particulares de heteroátomos incluem, mas não se limitam a azoto, oxigénio e enxofre.

"Unidade de heteroátomo" inclui uma unidade em que o átomo através do qual a unidade está ligada não é um carbono. Exemplos de unidades de heteroátomo incluem -N=, -NR<sub>c</sub>-, -N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)=, -O-, -S- ou -S(O)<sub>2</sub>-, em que R<sub>c</sub> é um substituinte adicional.

"Heteroalquilo" significa alquilo, como definido neste Pedido, desde que um ou mais dos átomos na cadeia de alquilo seja um heteroátomo.

"Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como definido neste Pedido, desde que um ou mais dos átomos no anel seja um heteroátomo. Por exemplo, heterobicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>) como utilizado neste pedido inclui, mas não se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo e semelhantes.

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como definido neste Pedido, desde que um ou mais dos átomos de carbono endocíclicos esteja substituído com um heteroátomo.

"Heteroarilo" significa um grupo aromático monocíclico ou policíclico, em que, pelo menos, um átomo endocíclico é um heteroátomo e os átomos endocíclicos restantes são carbono. Os grupos heteroarilo monocíclicos incluem, mas não se limitam a, grupos cíclicos aromáticos possuindo cinco ou seis átomos endocíclicos, em que pelo menos um átomo endocíclico é um heteroátomo e os átomos endocíclicos restantes são carbono. Os átomos de azoto podem estar opcionalmente quaternizados e os átomos de enxofre podem estar opcionalmente oxidados. Os grupos heteroarilo desta invenção incluem, mas não se limitam àqueles derivados de furano, imidazole, isotiazole, isoxazole, oxadiazole, oxazole, 1,2,3-oxadiazole, pirazina, pirazole, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazole, 1,3,4-tiadiazole, triazole e tetrazole. "Heteroarilo," também inclui, mas não se limita a, anéis bicíclicos ou tricíclicos, em que o anel heteroarilo está fundido com um ou dois anéis independentemente seleccionados do grupo consistindo de um anel

arilo, um anel cicloalquilo, um anel cicloalcenilo e outro anel heteroarilo ou heterocicloalquilo monocíclico. Estes heteroarilos bicíclicos ou tricíclicos incluem, mas não se limitam àqueles derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, benzimidazole, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indole, isoindole, indazole, indolina, benzoxazole, benzopirazole, benzotiazole, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazole, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-di-hidropirrolo[3,2,1-*hi*]indole, indolizina, pirido[1,2-a]indole e 2(1H)-piridinona. Os anéis heteroarilo bicíclicos ou tricíclicos podem estar ligados à molécula parental através do próprio grupo heteroarilo ou do grupo arilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo com o qual está fundido. Os grupos heteroarilo desta invenção podem ser substituídos ou não substituídos.

"Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como definido neste Pedido, desde que um ou mais dos átomos no anel seja um heteroátomo. Por exemplo, heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>) como utilizado neste Pedido inclui, mas não se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-di-hidropteridin-6-ilo, tetra-hidroisoquinolinilo e semelhantes.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como definido neste Pedido, desde que um ou mais dos átomos que formam o anel seja um heteroátomo seleccionado, independentemente de N, O ou S. Exemplos não exclusivos de heterocicloalquilo incluem piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, per-hidropirrolizinilo, 1,4-diazaper-hidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrazolilo e semelhantes.

"Hidroxilo" significa o radical -OH.

"IC<sub>50</sub>" significa a concentração molar de um inibidor que produz uma inibição de 50% da enzima alvo.

"Derivado de iminocetona" significa um derivado compreendendo a unidade -C(NR)-, em que R compreende um átomo de hidrogénio ou carbono ligado ao azoto.

"Isómeros" significa qualquer composto possuindo uma fórmula molecular idêntica mas que difere na natureza ou sequência de ligação dos seus átomos ou no arranjo dos seus átomos no espaço. Isómeros que diferem no arranjo dos seus átomos no espaço são designados "estereoisómeros". Estereoisómeros que não são a imagem um do outro são designados "diastereómeros" e estereoisómeros que são imagens no espelho não sobreponíveis são designados "enantiómeros" ou, por vezes, "isómeros ópticos". Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos, é designado um "centro quiral". Um composto com um centro quiral tem duas formas enantioméricas de quiralidade oposta. Uma mistura das duas formas enantioméricas é designada uma "mistura racémica". Um composto que tem mais do que um centro quiral tem  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, em que n é o número de centros quirais. Os compostos com mais do que um

centro quiral podem existir quer como um diastereómero individual quer como uma mistura de diastereómeros, designada uma "mistura diastereomérica". Quando está presente um centro quiral, um estereoisómero pode ser caracterizado pela configuração absoluta desse centro quiral. Configuração absoluta refere-se ao arranjo no espaço dos substituintes ligados ao centro quiral. Os enantiómeros são caracterizados pela configuração absoluta dos seus centros quirais e descritos pelas regras de precedência R e S de Cahn, Ingold e Prelog. As convenções para a nomenclatura estereoquímica, os métodos de determinação da estereoquímica e a separação de estereoisómeros são bem conhecidos na técnica (e. g., ver "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição, Março, Jerry, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992).

"Nitro" significa o radical  $\text{-NO}_2$ .

"Oxa-alquilo" significa um alquilo, como definido acima, com a excepção de que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquilo estão substituídos com átomos de oxigénio ( $\text{-O-}$ ). Por exemplo, um oxa-alquilo( $\text{C}_{1-10}$ ) refere-se a uma cadeia compreendendo entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de oxigénio.

"Oxoalquilo" significa um alquilo, substituído adicionalmente com um grupo carbonilo. Em particular, "oxoalquilo" refere-se a um alquilo, como definido acima, em que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquilo estão substituídos com um grupo oxo ( $\text{=O}$ ). O grupo carbonilo pode ser um aldeído, cetona, éster, amida, ácido ou cloreto ácido. Por exemplo, um oxoalquilo( $\text{C}_{2-10}$ ) refere-se a uma cadeia compreendendo entre 2 e 10 átomos de carbono em que um ou mais

dos átomos de carbono está substituído com um grupo oxo para formar um carbonilo.

"Oxilo" significa o radical -O-. Refira-se que o radical oxilo pode estar ainda substituído com uma diversidade de substituintes para formar grupos oxilo diferentes incluindo hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo ou carboniloxilo.

"Farmaceuticamente aceitável" significa aquele que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e que não é biologicamente, nem de outro modo, indesejável e inclui aquele que é aceitável para utilização veterinária como também para utilização farmacêutica humana.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" significa sais de compostos da presente invenção que são farmacêuticamente aceitáveis, como definidos acima, e que possuem a actividade farmacológica desejada. Tais sais incluem os sais de adição de ácido preparados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 1,2-etanodissulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido *p*-clorobenzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido



*p*-toluenossulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico e semelhantes.

Os sais farmacologicamente aceitáveis também incluem os sais de adição de base que podem ser preparados quando protões ácidos presentes são capazes de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. As bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina e semelhantes.

"Derivados protegidos" significa derivados de inibidores nos quais um sítio ou sítios reactivos estão bloqueados com grupos de protecção. Os derivados protegidos são úteis na preparação de inibidores ou podem ser eles mesmos activos como inibidores. Uma lista abrangente de grupos de protecção adequados pode ser encontrada em T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Anel" significa um sistema carbocíclico ou heterocíclico.

"Substituído ou não substituído" significa que uma dada unidade pode consistir apenas de substituintes hidrogénio nas valências disponíveis (não substituído) ou pode compreender ainda um ou mais substituintes diferentes de hidrogénio nas valências disponíveis (substituído) que não são de outro modo

indicados pelo nome daquela unidade. Por exemplo, isopropilo é um exemplo de uma unidade etileno que está substituída com  $-\text{CH}_3$ . Em geral, um substituinte diferente de hidrogénio pode ser qualquer substituinte que pode estar ligado a um átomo daquela unidade que é indicada como estando substituída. Os substituintes são seleccionados do Grupo A, consistindo de unidades aldeído, alicíclicas, alifáticas, alquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticas, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoílo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxa-alquilo e oxoalquilo, cada das quais está não substituída ou substituída com um substituinte seleccionado do Grupo B abaixo. Numa forma de realização particular, os substituintes são seleccionados do Grupo A1, consistindo de halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo( $\text{C}_{1-10}$ ), ariloxilo( $\text{C}_{4-12}$ ), heteroariloxilo( $\text{C}_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil( $\text{C}_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), haloalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), hidroxialquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), sulfonilalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), sulfinilalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), aza-alquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), iminoalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), cicloalquil( $\text{C}_{3-12}$ )alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $\text{C}_{3-12}$ )alquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), arilalquilo( $\text{C}_{1-10}$ ), heteroaril( $\text{C}_{1-10}$ )alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), bicicloaril( $\text{C}_{9-12}$ )alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $\text{C}_{8-12}$ )alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $\text{C}_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $\text{C}_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $\text{C}_{3-12}$ ), arilo( $\text{C}_{4-12}$ ), heteroarilo( $\text{C}_{1-10}$ ), bicicloarilo( $\text{C}_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $\text{C}_{4-12}$ ). O substituinte anterior pode estar ele mesmo opcionalmente substituído com um substituinte adicional, seleccionado do Grupo B consistindo de

halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C<sub>1-10</sub>), ariloxilo (C<sub>4-12</sub>), heteroariloxilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil (C<sub>1-10</sub>) amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-10</sub>), aza-alquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-10</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroaril (C<sub>1-10</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo (C<sub>4-12</sub>), heteroarilo (C<sub>1-10</sub>), bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>).

"Sulfinilo" significa o radical -SO-. Refira-se que o radical sulfinilo pode estar ainda substituído com uma diversidade de substituintes para formar grupos sulfinilo diferentes incluindo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo e sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa o radical -SO<sub>2</sub>-. Refira-se que o radical sulfonilo pode estar ainda substituído com uma diversidade de substituintes para formar grupos sulfonilo diferentes incluindo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato e sulfonas.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa aquela quantidade que, quando administrada a um animal para tratar uma doença, é suficiente para efectuar esse tratamento da doença.

"Tioalquilo" significa um alquilo, como definido acima, com a exceção de que um ou mais dos átomos de carbono que constituem a cadeia de alquilo estão substituídos com átomos de enxofre (-S-). Por exemplo, um tioalquilo(C<sub>1-10</sub>) refere-se a uma cadeia compreendendo entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de enxofre.

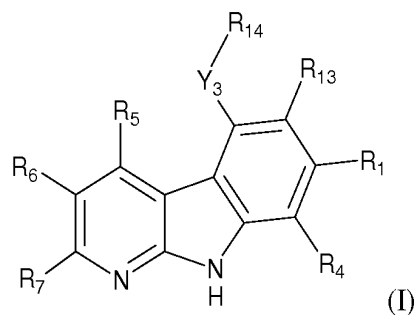
"Tiocarbonilo" significa o radical -CS-. Refira-se que o radical tiocarbonilo pode estar ainda substituído com uma diversidade de substituintes para formar grupos tiocarbonilo diferentes incluindo tioácidos, tioamidas, tioésteres e tiocetonas.

"Tratamento" ou "tratar" significa qualquer administração de um composto da presente invenção e inclui:

- (1) prevenir que a doença ocorra num animal que pode estar predisposto à doença mas que ainda não sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença,
- (2) inibir a doença num animal que sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença (*i. e.*, parar o desenvolvimento subsequente da patologia e/ou sintomatologia), ou
- (3) melhorar a doença num animal que sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença (*i. e.*, reverter a patologia e/ou sintomatologia).

#### **INIBIDORES DE CINASE**

Os inibidores de cinase da presente invenção são da fórmula (I):



em que

$R_1$  é  $-Y_1-R_{12}$ ,

$Y_1$  e  $Y_3$  estão, cada, independentemente ausentes ou são um grupo de ligação que proporcionam 1 ou 2 átomos de separação entre  $R_{12}$  ou  $R_{14}$  e o anel ao qual  $Y_1$  ou  $Y_3$  está ligado, em que os átomos do grupo de ligação que proporcionam a separação são seleccionados do grupo consistindo de carbono, oxigénio, azoto e enxofre;

$R_4$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, carbonilo, amino, alquil( $C_{1-5}$ )amino, alquilo( $C_{1-5}$ ), haloalquilo( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-5}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) e heterocicloalquilo( $C_{3-6}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; na condição de  $R_4$  estar ausente quando o átomo ao qual está ligado é N;

R<sub>5</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo(C<sub>1-5</sub>), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>6</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, carbonilo, alcoxilo e alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), cada, substituído ou não substituído;

R<sub>7</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, hidroxilo, alcoxilo, amino e alquilo(C<sub>1-5</sub>), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub> são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; ou R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub> são tomados em conjunto para formar um anel;

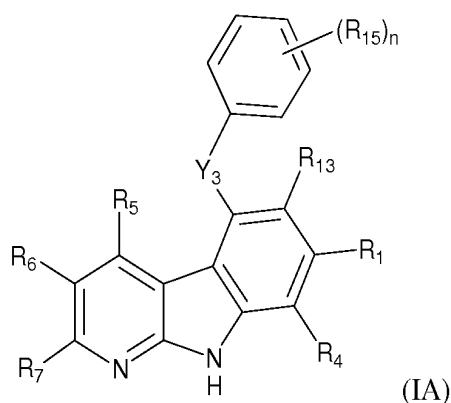
R<sub>14</sub> é seleccionado do grupo consistindo de cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

Grupo A consiste de unidades aldeído, alicíclicas, alifáticas, alquilo(C<sub>1-10</sub>), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticas, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxa-alquilo e oxoalquilo, cada das quais estão não substituídas ou substituídas com um substituinte seleccionado de Grupo B abaixo; e

Grupo B consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo(C<sub>1-10</sub>), ariloxilo(C<sub>4-12</sub>), heteroariloxilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-10</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-10</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-10</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-10</sub>), aza-alquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-10</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroaril(C<sub>1-10</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>),

heterobiccicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo(C<sub>4-12</sub>), heteroarilo(C<sub>1-10</sub>),  
biccicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobiccicloarilo(C<sub>4-12</sub>).

Numa forma de realização preferida, os inibidores de cinase da presente invenção são da fórmula (IA):



em que

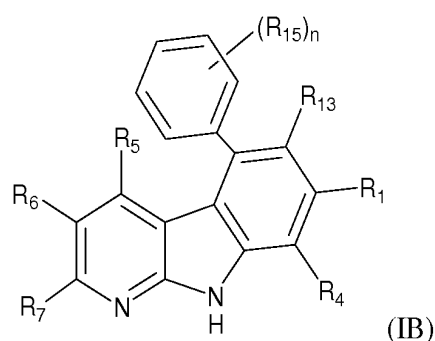
n  seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;  
e

R<sub>15</sub>  seleccionado do grupo consistindo de hidrognio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-15</sub>), biccicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobiccicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), biccicloarilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, biccicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e



heterobiccicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; ou quaisquer dois de R<sub>15</sub> são tomados em conjunto para formar um anel.

Noutra forma de realização preferida, os inibidores de cinase da presente invenção são da fórmula (IB):



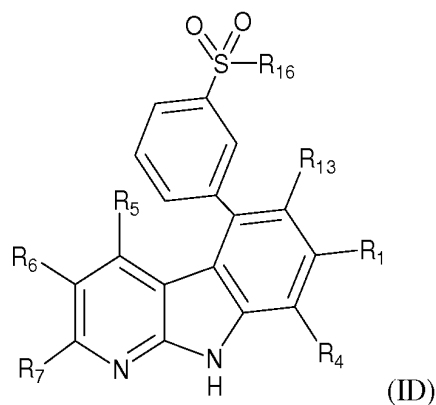
em que

n é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;  
e

R<sub>15</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilo(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), biccicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobiccicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>),



Numa outra forma de realização preferida, os inibidores de cinase da presente invenção são da fórmula (ID):



em que

$R_{16}$  é seleccionado do grupo consistindo de amino, alquil ( $C_{1-10}$ ) amino, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonialquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonialquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonialquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinialquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo e heteroarilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $Y_1$  é seleccionado do grupo consistindo de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  e  $-S-$ .

Ainda noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $Y_1$  é seleccionado do grupo

consistindo de  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  e  $-S-CH_2-$ ;  $m$  é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;  $R_{19}$  e  $R_{20}$  são seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ), haloalquilo( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo( $C_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $C_{4-12}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; ou  $R_{19}$  e  $R_{12}$  são tomados em conjunto para formar um anel, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; e  $R_{21}$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ), haloalquilo( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo( $C_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $C_{4-12}$ ), cada,

não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; ou  $R_{21}$  e  $R_{12}$  são tomados em conjunto para formar um anel, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Ainda noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $Y_3$  é seleccionado do grupo consistindo de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  e  $-S-$ .

Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $Y_3$  é seleccionado do grupo consistindo de  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  e  $-S-CH_2-$ ;  $m$  é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;  $R_{19}$  e  $R_{20}$  são seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ), haloalquilo( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo( $C_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $C_{4-12}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; e  $R_{21}$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ),

haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, Y<sub>3</sub> está ausente.

Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> é seleccionado do grupo consistindo de arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Ainda noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>1</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo(C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A. Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>1</sub> é piperidinilo, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A. Numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>1</sub>

é 1-metil(piperidin-4-ilo), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_4$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo( $C_{1-5}$ ), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A. Ainda noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_4$  é metilo. Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_4$  é trifluorometilo. Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_4$  é alcoxilo, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_5$  é hidrogénio.

Numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_6$  é um alquilo( $C_{1-5}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A. Ainda noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_6$  é halo. Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_6$  é seleccionado do grupo consistindo de metilo, etilo, isopropilo e ciclopropilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima,  $R_7$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, hidroxilo, amino e alquilo( $C_{1-5}$ ),

cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A. Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>7</sub> é hidrogénio.

Ainda numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>12</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo(C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Noutra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>13</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo(C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Numa outra variação dos compostos de cada das formas de realização e variações acima, R<sub>14</sub> é seleccionado do grupo consistindo de arilo e heteroarilo, cada, substituído com um substituinte seleccionado do grupo consistindo de halo, carbonilo, alquilo(C<sub>1-5</sub>), alcoxilo, aminocarbonilo, amino e sulfonilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

Exemplos particulares de compostos de acordo com a presente invenção incluem,



5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indole;  
5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole;  
N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etanossulfonamida;  
5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indole;  
N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzenossulfonamida;  
5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indole;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indole;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole;  
N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida;  
5-(benziltio)-9H-pirido[2,3-b]indole;  
5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indole; e  
5-(benziltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indole:

Refira-se que os compostos da presente invenção podem estar na forma de um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável.

Refira-se ainda que os compostos da presente invenção podem estar opcionalmente apenas, ou de forma predominante, no tautómero enol no seu estado activo. Refira-se ainda que o composto pode estar presente numa mistura de estereoisómeros ou o composto compreende um único estereoisómero.

A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente activo, um composto de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima. Além disso, a composição pode ser uma formulação sólida ou líquida adaptada para administração oral. Numa outra variação, a composição farmacêutica pode ser um comprimido. Ainda noutra

variação, a composição farmacêutica pode ser uma formulação líquida adaptada para administração parentérica.

Numa forma de realização, é proporcionada a composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima, em que a composição é adaptada para administração por uma via seleccionado do grupo consistindo de via oral, parentérica, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, lipossomal, inalação, vaginal, intra-ocular, via administração local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular e intratecal.

A invenção também proporciona um kit compreendendo um composto ou composição de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima, e instruções que compreendem uma ou mais formas de informação seleccionadas do grupo consistindo de indicação de um estado patológico para o qual o composto é administrado, informações sobre a conservação do composto, informações sobre a dosagem e instruções no que respeita ao modo de administrar o composto. Numa variação, o kit compreende o composto ou composição numa forma de doses múltiplas.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um artigo fabricado compreendendo um composto ou composição de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima e materiais de embalagem. Numa variação, o material de embalagem compreende um recipiente para guardar o composto ou composição. O recipiente compreende opcionalmente uma etiqueta que indica um estado patológico para o qual o composto ou composição é administrado, informações sobre a conservação,

informações sobre a dosagem e/ou instruções no que respeita ao modo de administrar o composto ou composição. No que respeita às formas de realização e variações acima, o artigo fabricado compreende opcionalmente o composto ou composição numa forma de doses múltiplas.

Ainda noutra forma de realização, é proporcionado um composto de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima para ser utilizado como um medicamento.

Ainda numa outra forma de realização, é proporcionado um composto de acordo com qualquer uma das formas de realização e variações acima para utilização no tratamento de cancro, inflamação, doença inflamatória do intestino, psoríase, rejeição de transplante, esclerose lateral amiotrófica, degenerescência corticobasal, síndrome de Down, doença de Huntington, doença de Parkinson, parkinsonismo pós-encefalítico, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, doença de Niemann-Pick, acidente vascular cerebral, traumatismo craniano e outras doenças neurodegenerativas crónica, Doença Bipolar, distúrbios afectivos, depressão, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, perda de cabelo, contracepção, Deficiência Cognitiva ligeira, Perda de Memória Associada à Idade, Declínio Cognitivo Associado à Idade, Deficiência Cognitiva Sem Demência, declínio cognitivo ligeiro, declínio neurocognitivo ligeiro, Perda de Memória na Terceira Idade, enfraquecimento da memória, deficiência cognitiva, alopecia androgenética, doenças relacionadas com demência e doença de Alzheimer.

## Sais e Hidratos de Inibidores de Cinase

Reconhecer-se-á que os compostos da presente invenção podem estar presentes e ser opcionalmente administrados na forma de sais e hidratos que são convertidos *in vivo* nos compostos da presente invenção. Por exemplo, está no âmbito da presente invenção converter os compostos da presente invenção e utilizá-los na forma dos seus sais farmacologicamente aceitáveis derivados de ácidos e bases orgânicos e inorgânicos de acordo com processos bem conhecidos na técnica.

Quando os compostos da presente invenção possuem uma forma de base livre, os compostos podem ser preparados como um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável fazendo reagir a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável, e. g., hidro-halogenetos tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato; outros ácidos minerais e seus sais correspondentes tais como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato; e outros ácidos orgânicos e os seus sais correspondentes, tais como acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato e ascorbato. Outros sais de adição de ácido da presente invenção incluem, mas não se limitam a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, gluco-heptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, iodeto,

isetionato, iso-butilato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, mono-hidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato. Reconhecer-se-á que as formas de base livre tipicamente diferirão algo das respectivas formas salinas em termos de propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares, mas sob outros aspectos os sais são equivalentes às suas respectivas formas de base livre para os efeitos da presente invenção.

Quando os compostos da presente invenção possuem uma forma de ácido livre, um sal de adição de base farmacologicamente aceitável pode ser preparado fazendo reagir a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Exemplos de tais bases são os hidróxidos de metais alcalinos incluindo os hidróxidos de potássio, sódio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como os hidróxidos de bário e de cálcio; alcóxidos de metais alcalinos, e. g. etanolato de potássio e propanolato de sódio; e várias bases orgânicas, tais como hidróxido de amônio, piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Também são incluídos os sais de alumínio dos compostos da presente invenção. Outros sais de base da presente invenção incluem, mas não se limitam a: sais de cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio e zinco. Os sais de bases orgânicas incluem, mas não se limitam a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas naturais, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, e. g., arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina

(benzatina), diciclo-hexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Reconhecer-se-á que as formas de ácido livre tipicamente diferirão algo das suas respectivas formas salinas em termos de propriedades físicas tal como a solubilidade em solventes polares, mas sob outros aspectos os sais são equivalentes às suas respectivas formas de ácido livre para os efeitos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção que compreendem grupos contendo azoto básico podem ser quaternizados com agentes, tais como halogenetos de alquilo(C<sub>1-4</sub>), e. g., cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, isopropilo e terc-butilo; sulfatos de dialquilo(C<sub>1-4</sub>), e. g., sulfatos de dimetilo, dietilo e diamilo; halogenetos de alquilo(C<sub>10-18</sub>), e. g., cloretos, brometos e iodetos de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo e estearilo; e halogenetos de arilalquilo(C<sub>1-4</sub>), e. g., cloreto de benzilo e brometo de fenetilo. Tais sais permitem a preparação de compostos solúveis em água e solúveis em óleo da presente invenção.

Os N-óxidos de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas na matéria. Por exemplo, os N-óxidos podem ser preparados tratando uma forma não oxidada do composto com um oxidante (e. g., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido *meta*-cloroperoxibenzóico, ou semelhantes) num

solvente orgânico inerte adequado (e. g., um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0 °C. Alternativamente, os *N*-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir do *N*-óxido de um material de partida apropriado.

Também podem ser preparados derivados protegidos de compostos da presente invenção. Exemplos de técnicas aplicáveis à criação de grupos de protecção e à sua remoção podem ser encontradas em T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os compostos da presente invenção também podem ser convenientemente preparados ou obtidos durante o processo da invenção, como solvatos (e. g., hidratos). Os hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura solvente aquoso/solvente orgânico, utilizando solventes orgânicos, tais como dioxano, tetra-hidrofurano ou metanol.

Um "sal farmacologicamente aceitável", como aqui utilizado, pretende abranger qualquer composto de acordo com a presente invenção que é utilizado na forma de um seu sal, especialmente quando o sal confere ao composto propriedades farmacocinéticas melhoradas em comparação com a forma livre do composto ou com uma forma salina diferente do composto. A forma salina farmacologicamente aceitável também pode, em princípio, conferir propriedades farmacocinéticas desejadas a um composto que anteriormente não as possuía e pode até mesmo afectar positivamente a farmacodinâmica do composto no que respeita à sua actividade terapêutica no corpo. Um exemplo de uma propriedade farmacocinética que pode ser favoravelmente afectada é a maneira como o composto é transportado através das membranas

celulares, o que pode, por sua vez, afectar directa e positivamente a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do composto. Embora a via de administração da composição farmacêutica seja importante e vários factores anatómicos, fisiológicos e patológicos possam afectar criticamente a biodisponibilidade, a solubilidade do composto é geralmente dependente do carácter da sua forma salina particular, que é utilizada. Um especialista na técnica compreenderá que uma solução aquosa do composto proporcionará a absorção mais rápida do composto no corpo de um indivíduo que está a ser tratado, enquanto as soluções e suspensões lipídicas, bem como as formas de dosagem sólidas, resultarão numa absorção menos rápida do composto.

#### **PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE CINASE**

Podem ser desenvolvidos vários métodos para sintetizar compostos de acordo com a presente invenção. Os métodos representativos para sintetizar estes compostos são proporcionados nos Exemplos. No entanto, refira-se que os compostos da presente invenção também podem ser sintetizados por outras vias de síntese que outros possam desenvolver.

Será imediatamente reconhecido que determinados compostos de acordo com a presente invenção têm átomos com ligações a outros átomos que conferem uma estereoquímica particular ao composto (e. g., centros quirais). Reconhece-se que a síntese de compostos de acordo com a presente invenção pode resultar na criação de misturas de estereoisómeros diferentes (enantiómeros, diastereómeros). A menos que seja indicada uma estereoquímica



particular, a indicação de um composto pretende abranger todos os estereoisómeros diferentes possíveis.

Na técnica são conhecidos vários métodos de separação de misturas de estereoisómeros diferentes. Por exemplo, uma mistura racémica de um composto pode ser feita reagir com um agente de resolução opticamente activo para formar um par de compostos diastereoisoméricos. Os diastereómeros podem ser então separados para recuperar os enantiómeros opticamente puros. Também podem ser utilizados complexos dissociáveis para resolver enantiómeros (e. g., sais diastereoisoméricos cristalinos). Tipicamente, os diastereómeros têm propriedades físicas (e. g., pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reactividade, etc.) suficientemente distintas pelo que podem ser facilmente separados tirando partido destas diferenças. Por exemplo, os diastereómeros podem ser tipicamente separados por cromatografia ou por técnicas de separação/resolução com base em diferenças na solubilidade. Uma descrição mais detalhada das técnicas que podem ser utilizadas para resolver os estereoisómeros de compostos das suas misturas racémicas pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

#### **COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO INIBIDORES DE CINASE**

Pode utilizar-se uma grande variedade de composições e métodos de administração em conjunção com os inibidores de cinase da presente invenção. Tais composições podem incluir, além dos inibidores de cinase da presente invenção, excipientes farmacêuticos convencionais e outros agentes farmacêuticamente inactivos, convencionais. Além disso, as composições podem

incluir agentes activos além dos inibidores de cinase da presente invenção. Estes agentes activos adicionais podem incluir compostos adicionais de acordo com a invenção, e/ou um ou mais de outros agentes farmacologicamente activos.

As composições podem estar na forma gasosa, líquida, semilíquida ou sólida, formuladas de uma maneira adequada para a via de administração a ser utilizada. Para administração oral, são tipicamente utilizados cápsulas e comprimidos. Para administração parentérica, é tipicamente utilizada a reconstituição de um pó liofilizado, preparado como aqui descrito.

As composições compreendendo inibidores de cinase da presente invenção podem ser administradas ou co-administradas por via oral, parentérica, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, lipossomal, via inalação, vaginal, intra-ocular, via administração local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou intratecal. Os compostos e/ou composições de acordo com a invenção também pode ser administrados ou co-administrados em formas de dosagem de libertação lenta.

Os inibidores de cinase e as composições compreendendo os mesmos podem ser administrados ou co-administrados em qualquer forma de dosagem convencional. Co-administração no contexto desta invenção pretende significar a administração de mais do que um agente terapêutico, um dos quais inclui um inibidor de cinase, no decurso de um tratamento coordenado para atingir um resultado clínico melhorado. Essa co-administração também pode

ser coextensiva, isto é, ocorrer durante períodos de tempo que se sobrepõem

As soluções ou suspensões utilizadas para aplicação parentérica, intradérmica, subcutânea ou tópica podem incluir opcionalmente um ou mais dos seguintes componentes: um diluente estéril, tais como água para injeção, soro fisiológico, óleo fixo, polietilenoglicol, glicerina, propilenoglicol ou outro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tais como álcool benzílico e metilparabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico e bissulfito de sódio; agentes quelantes, tal como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA); tampões, tais como acetatos, citratos e fosfatos; agentes para o acerto da tonicidade, tais como cloreto de sódio ou dextrose, e agentes para acerto da acidez ou alcalinidade da composição, tais como agentes alcalinos ou acidulantes ou tampões como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorídrico, e ácidos orgânicos como os ácidos acético e cítrico. As preparações parentéricas podem ser opcionalmente fechadas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose única ou doses múltiplas feitos em vidro, plástico ou outro material adequado.

Quando os inibidores de cinase de acordo com a presente invenção exibem solubilidade insuficiente, podem ser utilizados métodos de solubilização dos compostos. Tais métodos são conhecidos dos especialistas na técnica e incluem, mas não se limitam à utilização de co-solventes, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), utilização de tensioactivos, tal como TWEEN, ou dissolução em bicarbonato de sódio aquoso. Também podem ser utilizados derivados dos compostos, tais como os profármacos dos compostos, na formulação de composições farmacêuticas eficazes.

Ao misturar ou adicionar inibidores de cinase, de acordo com a presente invenção, a uma composição pode preparar-se uma solução, suspensão, emulsão ou semelhantes. A forma da composição resultante dependerá de um número de factores, incluindo o modo de administração pretendido e a solubilidade do composto no transportador ou veículo seleccionado. A concentração eficaz necessária para melhorar a doença a ser tratada pode ser determinada empiricamente.

São opcionalmente proporcionadas composições, de acordo com a presente invenção, para administração em humanos e animais em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, pós secos para inaladores, granulados, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, e soluções ou suspensões orais, e emulsões de óleo em água contendo quantidades adequadas dos compostos, em particular os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido os sais de sódio. Os compostos farmacologicamente e terapêuticamente activos e os seus derivados são tipicamente formulados e administrados em formas de dosagem unitárias ou formas de dosagem múltiplas. Formas de dosagem unitária, como aqui utilizada, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas para indivíduos humanos e animais, e embaladas individualmente como é conhecido na técnica. Cada dose unitária contém uma quantidade predeterminada do composto terapêuticamente activo suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o transportador, veículo ou diluente farmacêutico requerido. Exemplos de formas de dose unitária incluem ampolas e seringas, comprimidos ou cápsulas embalados individualmente. As formas de dose unitária podem ser administradas em fracções ou os seus múltiplos. Uma forma de doses múltiplas é uma multiplicidade de formas de dosagem unitárias idênticas embaladas num único recipiente para serem

administradas em formas de dose unitária segregadas. Exemplos de formas de doses múltiplas incluem frasquinhos, frascos de comprimidos ou cápsulas, ou garrafas de quartilho ou galões. Assim, a forma de doses múltiplas é um múltiplo de doses unitárias que não estão segregadas em embalagens.

Além de um ou mais inibidores de cinase de acordo com a presente invenção, a composição pode compreender: um diluente tais como lactose, sacarose, difosfato de cálcio ou carboximetilcelulose; um lubrificante, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco; e um aglutinante tais como amido, gomas naturais, tais como goma-arábica, gelatina, glucose, melão, polvinilpirrolidina, celulosas e os seus derivados, povidona, crospovidonas e outros aglutinantes desse tipo conhecidos dos especialistas na técnica. As composições líquidas farmacêuticamente administráveis podem ser, por exemplo, preparadas dissolvendo, dispersando ou misturando de outro modo um composto activo como definido acima e adjuvantes farmacêuticos opcionais num veículo, tais como, por exemplo, água, soro fisiológico, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol e semelhantes, para formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter quantidades mais pequenas de substâncias auxiliares tais como humectantes, emulsionantes ou solubilizantes, agentes tamponantes de pH e semelhantes, por exemplo, acetato, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina e outros agentes deste tipo. Os métodos efectivos de preparação dessas formas de dosagem são conhecidos na técnica, ou serão evidentes, para os especialistas na técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edição, 1975. De qualquer modo, a composição ou

formulação a ser administrada conterá uma quantidade suficiente de um inibidor de cinase da presente invenção para reduzir a actividade cinase *in vivo*, tratando desse modo o estado patológico do indivíduo.

As formas de dosagem ou composições podem compreender opcionalmente um ou mais inibidores de cinase de acordo com a presente invenção na gama de 0,005% a 100% (peso/peso) correspondendo a diferença a substâncias adicionais tal como as aqui descritas. Para administração oral, uma composição farmacêuticamente aceitável pode compreender opcionalmente qualquer um ou mais de excipientes geralmente utilizados, tais como, por exemplo qualidades farmacêuticas de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, derivados de celulose, croscarmelose de sódio, glucose, sacarose, carbonato de magnésio, sacarina sódica, talco. Tais composições incluem soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pós, pós secos para inaladores e formulações de libertação prolongada, tais como, mas não se limitando a, implantes e sistemas de administração microencapsulados, e polímeros biocompatíveis, biodegradáveis, tais como colagénio, acetato de etilenovinilo, polianidridos, poli(ácido glicólico), poliortoésteres, poli(ácido láctico) e outros. Os métodos de preparação destas formulações são conhecidos dos especialistas na técnica. Opcionalmente, as composições podem conter 0,01%-100% (peso/peso) de um ou mais inibidores de cinase, opcionalmente 0,1-95% e, opcionalmente 1-95%.

Os sais, de um modo preferido, sais de sódio, dos inibidores de cinase podem ser preparados com veículos que protegem o composto contra a eliminação rápida do corpo, tais como as formulações ou revestimentos de libertação regulada. As

formulações podem incluir ainda outros compostos activos para se obter combinações desejadas de propriedades.

### **Formulações Para Administração Oral**

As formas de dosagem farmacêuticas orais podem estar na forma de sólido, gel ou líquido. Exemplos de formas de dosagem sólidas incluem, mas não se limitam a comprimidos, cápsulas, granulados e pós a granel. Exemplos mais específicos de comprimidos orais incluem pastilhas mastigáveis, prensadas e comprimidos que podem ser entericamente revestidos, revestidos com açúcar ou revestidos com película. Os exemplos de cápsulas incluem as cápsulas duras ou moles de gelatina. Os granulados e pós podem ser proporcionados em formas não efervescentes ou efervescentes. Cada uma pode ser combinada com outros ingredientes conhecidos dos especialistas na técnica.

Em determinadas formas de realização, os inibidores de cinase de acordo com a presente invenção são proporcionados como formas de dosagem sólidas, de um modo preferido cápsulas ou comprimidos. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem conter opcionalmente um ou mais dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza semelhante: um aglutinante; um diluente; um desintegrante; um lubrificante; um deslizante; um edulcorante; e um aromatizante.

Exemplos de aglutinantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, celulose microcristalina, goma de tragacanta, solução de glucose, mucilagem de goma-arábica, solução de gelatina, sacarose e pasta de amido.

Exemplos de lubrificantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, talco, amido, estearato de magnésio ou cálcio, licopódio e ácido esteárico.

Exemplos de diluentes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, lactose, sacarose, amido, caulino, sal, manitol e difosfato de cálcio.

Exemplos de deslizantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, dióxido de silício coloidal.

Exemplos de desintegrantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, croscarmelose de sódio, amidoglicolato sódico, ácido algínico, amido de milho, amido de batata, bentonite, metilcelulose, agar e carboximetilcelulose.

Exemplos de corantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, qualquer um dos corantes FD e C solúveis em água, certificados, aprovados, misturas destes; e corantes FD e C insolúveis em água suspensos em hidrato de alumina.

Exemplos de edulcorantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, sacarose, lactose, manitol e edulcorantes artificiais tais como ciclamato de sódio e sacarina, e qualquer número de aromas secos por pulverização.

Exemplos de aromatizantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, aromas naturais extraídos de vegetais, tais como frutos e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação agradável, tais como, mas não se limitando a hortelã-pimenta e salicilato de metilo.



Exemplos de humectantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, monoestearato de propilenoglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenoglicol e éter de laurilo e polioxietileno.

Exemplos de revestimentos antieméticos que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, ácidos gordos, gorduras, ceras, goma-laca, goma-laca amoniacal e acetato ftalato de celulose.

Exemplos de revestimentos de película que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polietilenoglicol 4000 e acetato ftalato de celulose.

Se é desejada a administração oral, o sal do composto pode ser opcionalmente proporcionado numa composição que o protege do ambiente ácido do estômago. Por exemplo, a composição pode ser formulada num revestimento entérico que mantém a sua integridade no estômago e liberta o composto activo no intestino. A composição também pode ser formulada em associação com um antiácido ou outro ingrediente desse tipo.

Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, esta pode compreender adicionalmente, de modo opcional, um veículo líquido tal como um óleo gordo. Além disso, as formas unitárias de dosagem podem compreender adicionalmente, de um modo opcional, vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, hóstia, formulação para pulverização, pastilha elástica ou semelhantes. Um xarope pode compreender opcionalmente, além dos compostos activos, sacarose como um edulcorante e determinados conservantes, corantes e colorantes e aromas.

Os inibidores de cinase da presente invenção também podem ser misturados com outros materiais activos que não prejudiquem a acção desejada ou com materiais que reforcem a acção desejada, tais como antiácidos, bloqueadores de H<sub>2</sub> e diuréticos. Por exemplo, se um composto é utilizado no tratamento de asma ou hipertensão, pode ser utilizado com outros broncodilatadores e agentes anti-hipertensivos, respectivamente.

Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser incluídos nos comprimidos compreendendo inibidores de cinase da presente invenção incluem, mas não se limitam a aglutinantes, lubrificantes, diluentes, desintegrantes, corantes, aromatizantes e humectantes. Os comprimidos revestidos entericamente, devido ao revestimento entérico, resistem à acção do ácido do estômago e dissolvem-se ou desintegram-se nos intestinos neutros ou alcalinos. Os comprimidos revestidos com açúcar podem ser comprimidos prensados, nos quais foram aplicadas camadas diferentes de substâncias farmacologicamente aceitáveis. Os comprimidos revestidos com películas podem ser comprimidos prensados que foram revestidos com polímeros ou outro revestimento adequado. Os comprimidos de prensagem múltipla podem ser comprimidos prensados, preparados por mais do que um ciclo de compressão, utilizando as substâncias farmacologicamente aceitáveis anteriormente mencionadas. Nos comprimidos também podem ser utilizados corantes. Nos

comprimidos podem ser utilizados aromatizantes e edulcorantes, e são especialmente úteis na preparação de comprimidos mastigáveis e pastilhas.

Exemplos de formas de dosagem líquidas orais que podem ser utilizadas incluem, mas não se limitam a, soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas de granulados não efervescentes e preparações efervescentes reconstituídas de granulados efervescentes.

Exemplos de soluções aquosas que podem ser utilizadas incluem, mas não se limitam a, elixires e xaropes. Como aqui utilizado, elixires refere-se a preparações hidroalcoólicas, edulcoradas, transparentes. Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados em elixires incluem, mas não se limitam a solventes. Exemplos particulares de solventes que podem ser utilizados incluem glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope. Como aqui utilizado, xaropes refere-se a soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sacarose. Opcionalmente, os xaropes podem compreender ainda um conservante.

Emulsões refere-se a sistemas bifásicos, nos quais um líquido está dispersado na forma de pequenos glóbulos noutro líquido. As emulsões podem ser opcionalmente emulsões de óleo em água ou água em óleo. Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados em emulsões incluem, mas não se limitam a líquidos não aquosos, emulsionantes e conservantes.

Exemplos de substâncias farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizadas em granulados não efervescentes, para serem reconstituídos numa forma de dosagem líquida, incluem diluentes, edulcorantes e humectantes.

Exemplos de substâncias farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizadas em granulados efervescentes, para serem reconstituídos numa forma de dosagem líquida oral, incluem ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono.

Corantes e aromatizantes podem ser opcionalmente utilizados, em todas as formas de dosagem acima.

Exemplos particulares de conservantes podem ser utilizados incluem glicerina, metil- e propilparabeno, ácido benzóico, benzoato de sódio e álcool.

Exemplos particulares de líquidos não aquosos que podem ser utilizados em emulsões, incluem óleo mineral e óleo de semente de algodão.

Exemplos particulares de emulsionantes que podem ser utilizados, incluem gelatina, goma-arábica, tragacanta, bentonite e tensoactivos, tais como monooleato de polioxietileno e sorbitano.

Exemplos particulares de agentes de suspensão que podem ser utilizados, incluem carboximetilcelulose sódica, pectina, tragacanta, Veegum e goma-arábica. Os diluentes incluem lactose e sacarose. Os edulcorantes incluem sacarose, xaropes, glicerina e edulcorantes artificiais, tais como ciclamato de sódio e sacarina.

Exemplos particulares de humectantes que podem ser utilizados incluem monoestearato de propilenoglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenoglicol e éter de laurilo e polioxietileno.

Exemplos particulares de ácidos orgânicos que podem ser utilizados incluem os ácidos cítrico e tartárico.

As fontes de dióxido de carbono que podem ser utilizadas nas composições efervescentes incluem bicarbonato de sódio e carbonato de sódio. Os corantes incluem qualquer um dos corantes FD e C solúveis em água, certificados, aprovados, e suas misturas.

Exemplos particulares de aromatizantes que podem ser utilizados incluem aromas naturais extraídos de vegetais, tais como frutos e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação de paladar agradável.

Para uma forma de dosagem sólida, a solução ou suspensão, em, por exemplo, propileno carbonato, óleos vegetais ou triglicéridos é, de um modo preferido, encapsulada numa cápsula de gelatina. Estas soluções, e a preparação e encapsulação destas, são descritas nas Patentes U.S. N° 4328245; 4409239; e 4410545. Para uma forma de dosagem líquida, a solução, e. g., por exemplo, num polietilenoglicol, pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, e. g., água, para ser facilmente medida para administração.

Alternativamente, as formulações orais líquidas ou semi-sólidas podem ser preparadas dissolvendo ou dispersando o composto activo ou sal em óleos vegetais, glicóis, triglicéridos, ésteres de propilenoglicol (e. g. propileno carbonato) e outros veículos deste tipo, e encapsulando estas soluções ou suspensões em invólucros de cápsula de gelatina dura ou mole. Outras formulações úteis incluem as apresentadas nas Patentes U.S. N° Re 28819 e 4358603.

### **Injectáveis, Soluções e Emulsões**

A presente invenção também é dirigida a composições concebidas para administrar os inibidores de cinase da presente invenção por administração parentérica, geralmente caracterizada por injeção, por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Os injectáveis podem ser preparados em qualquer forma convencional, por exemplo, como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões.

Exemplos de excipientes que podem ser utilizados em conjunção com os injectáveis de acordo com a presente invenção incluem, mas não se limitam a água, soro fisiológico, dextrose, glicerol ou etanol. As composições injectáveis também podem compreender opcionalmente quantidades mais pequenas de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como humectantes ou emulsionantes, agentes tamponizantes de pH, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, e outros agentes deste tipo, tais como por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina e ciclodextrinas. Também é aqui contemplada a implantação de um sistema de libertação lenta

ou libertação prolongada, de modo a que seja mantido um nível de dosagem constante (ver, e. g., Patente U.S. N° 3710795). A percentagem de composto activo contida nessas composições parentéricas é extremamente dependente da sua natureza específica, bem como da actividade do composto e das necessidades do indivíduo.

A administração parentérica das formulações inclui as administrações intravenosa, subcutânea e intramuscular. As preparações para administração parentérica incluem soluções estéreis prontas para injeção, produtos solúveis secos estéreis, tais como os pós liofilizados aqui descritos, prontos para serem combinados com um solvente imediatamente antes da utilização, incluindo comprimidos hipodérmicos, suspensões estéreis prontas para injeção, produtos insolúveis secos estéreis prontos para serem combinados com um veículo imediatamente antes da utilização e emulsões estéreis. As soluções podem ser aquosas ou não aquosas.

Quando administradas por via intravenosa, os exemplos de veículos adequados incluem, mas não se limitam a soro fisiológico ou soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS), e soluções contendo espessantes e solubilizantes, tais como glucose, polietilenoglicol e polipropilenoglicol e as suas misturas.

Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser opcionalmente utilizados em preparações parentéricas incluem, mas não se limitam a veículos aquosos, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e

dispersantes, emulsionantes, agentes sequestrantes ou quelantes e outras substâncias farmacologicamente aceitáveis.

Exemplos de veículos aquosos que podem ser opcionalmente utilizados incluem Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringers, Injeção de Dextrose Isotônica, Injeção de Água Estéril, Injeção de Dextrose e Ringers com Lactato.

Exemplos de veículos parentéricos não aquosos que podem ser opcionalmente utilizados incluem óleos fixos de origem vegetal, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de sésamo e óleo de amendoim.

Podem ser adicionados agentes antimicrobianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas às preparações parentéricas, em particular quando as preparações são embaladas em recipientes de doses múltiplas e, desse modo, concebidas para serem conservadas e retiradas alíquotas múltiplas. Exemplos de agentes antimicrobianos que podem ser utilizados incluem fenóis ou cresóis, substâncias mercuriais, álcool benzílico, clorobutanol, ésteres de metilo e propilo do ácido p-hidroxibenzóico, timerosal, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio.

Exemplos de agentes isotônicos que podem ser utilizados incluem cloreto de sódio e dextrose. Exemplos de tampões que podem ser utilizados incluem fosfato e citrato. Exemplos de antioxidantes que podem ser utilizados incluem bissulfato de sódio. Exemplos de anestésicos locais que podem ser utilizados incluem cloridrato de procaína. Exemplos de agentes de suspensão e dispersantes que podem ser utilizados incluem carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose e



polivinilpirrolidona. Exemplos de emulsionantes que podem ser utilizados incluem Polissorbato 80 (TWEEN 80). Um agente sequestrante ou quelante de iões metálicos inclui o EDTA.

Os veículos farmacêuticos também podem incluir opcionalmente álcool etílico, polietilenoglicol e propilenoglicol para veículos miscíveis com água e hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico ou ácido láctico para acerto de pH.

A concentração de um inibidor de cinase na formulação parentérica pode ser ajustada de modo a que uma injeção administre uma quantidade farmacologicamente eficaz suficiente para produzir o efeito farmacológico desejado. A concentração exacta de um inibidor de cinase e/ou a dosagem a ser utilizada dependerá, em última análise, da idade, peso e estado do doente ou animal como é conhecido na técnica.

As preparações parentéricas de dosagem unitária podem ser embaladas numa ampola, um frasquinho ou uma seringa com uma agulha. Todas as preparações para administração parentérica devem ser estéreis, como é conhecido e posto em prática na técnica.

Os injectáveis podem ser concebidos para administração local e sistémica. Tipicamente, uma dosagem terapêuticamente eficaz é formulada para conter uma concentração de, pelo menos, cerca de 0,1% p/p até cerca de 90% p/p ou mais, de um modo preferido mais do que 1% p/p do inibidor de cinase no(s) tecido(s) tratado(s). O inibidor de cinase pode ser administrado de uma única vez ou pode ser dividido num número de doses mais pequenas a serem administradas em intervalos de tempo. Entende-

se que a dosagem e duração de tratamento exactas serão uma função da localização onde a composição é administrada por via parentérica, do veículo e de outras variáveis que podem ser determinadas empiricamente utilizando protocolos de ensaio conhecidos ou por extrapolação de dados de ensaio *in vivo* ou *in vitro*. Assinale-se que as concentrações e os valores de dosagem também pode variar com a idade do indivíduo tratado. Entende-se ainda que para qualquer indivíduo particular, os regimes de dosagem específicos podem precisar de ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e a avaliação profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações. Assim, as gamas de concentração aqui explicitadas pretendem ser ilustrativas e não pretendem ser limitativas do âmbito ou prática das formulações reivindicadas.

O inibidor de cinase pode ser opcionalmente suspenso numa forma micronizada, ou outra adequada, ou pode ser derivatizado para produzir um produto activo mais solúvel ou para produzir um profármaco. A forma da mistura resultante depende de um número de factores, incluindo o modo de administração pretendido e a solubilidade do composto no portador ou veículo seleccionado. A concentração eficaz é suficiente para melhorar os sintomas do estado patológico e pode ser determinada empiricamente.

### **Pós Liofilizados**

Os inibidores de cinase da presente invenção também podem ser preparados como pós liofilizados, os quais podem ser reconstituídos para serem administrados como soluções, emulsões e outras misturas. Os pós liofilizados também podem ser formulados como sólidos ou geles.

O pó liofilizado estéril pode ser preparado dissolvendo o composto numa solução de tampão de fosfato de sódio contendo dextrose ou outro excipiente adequado. A filtração estéril subsequente da solução, seguida de liofilização sob condições correntes conhecidas dos especialistas na técnica proporciona a formulação desejada. Resumidamente, o pó liofilizado pode ser opcionalmente preparado dissolvendo dextrose, sorbitol, frutose, xarope de milho, xilitol, glicerina, glucose, sacarose ou outro agente adequado, cerca de 1-20%, de um modo preferido cerca de 5 a 15%, num tampão adequado, tais como citrato, fosfato de sódio ou potássio ou outro tampão desse tipo conhecido dos especialistas na técnica a, tipicamente, próximo do pH neutro. Em seguida, é adicionado um inibidor de cinase à mistura resultante, de um modo preferido acima da temperatura ambiente, de um modo mais preferido a cerca de 30-35 °C, e agitado até se dissolver. A mistura resultante é diluída adicionando mais tampão até uma concentração desejada. A mistura resultante é esterilizada por filtração ou tratada para remover partículas e para garantir esterilidade, e repartida para frasquinhos para liofilização. Cada frasquinho pode conter uma dosagem única ou dosagens múltiplas do inibidor de cinase.

### **Administração Tópica**

Os inibidores de cinase da presente invenção também podem ser administrados como misturas tópicas. As misturas tópicas podem ser utilizadas para administração local e sistémica. A mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão ou semelhantes e é formulada como cremes, geles, pomadas, emulsões, soluções, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, aerossóis, irrigações, formulações para pulverização,

supositórios, ligaduras, adesivos dérmicos ou quaisquer outras formulações adequadas para administração tópica.

Os inibidores de cinase podem ser formulados como aerossóis para aplicação tópica, tal como por inalação (ver, Patentes U.S. Nº 4044126, 4414209 e 4364923, as quais descrevem aerossóis para administração de um esteróide útil para o tratamento de doenças inflamatórias, em particular asma). Estas formulações para administração no aparelho respiratório podem estar na forma de um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, sozinho ou em associação com um veículo inerte tal como lactose. Neste caso, as partículas da formulação terão tipicamente diâmetros inferiores a 50 micrones, de um modo preferido inferiores a 10 micrones.

Os inibidores de cinase também pode ser formulados para aplicação local ou tópica, tal como para aplicação tópica na pele e membranas mucosas, tal como no olho, na forma de geles, cremes e loções e para aplicação no olho ou para aplicação intracisternal ou intraespinal. A administração tópica é contemplada para administração transdérmica e também para administração nos olhos ou mucosa, ou para terapias de inalação. Também podem ser administradas soluções nasais do inibidor de cinase sozinho ou em associação com outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

### **Formulações Para Outras Vias de Administração**

Dependendo do estado patológico a ser tratado, também podem ser utilizadas outras vias de administração, tais como aplicação tópica, adesivos transdérmicos e administração rectal. Por

exemplo, as formas farmacêuticas de dosagem para administração rectal são supositórios, cápsulas e comprimidos rectais para efeito sistémico. Como supositórios rectais, são aqui utilizados corpos sólidos para inserção no recto que fundem ou amolecem à temperatura do corpo libertando um ou mais ingredientes farmacologicamente ou terapeuticamente activos. As substâncias farmacologicamente aceitáveis utilizadas em supositórios rectais são bases ou veículos e agentes para aumentar o ponto de fusão. Exemplos de bases incluem manteiga de cacau (óleo de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenoglicol) e misturas apropriadas de mono-, di- e triglicéridos de ácidos gordos. Podem ser utilizadas combinações de várias bases. Os agentes para aumentar o ponto de fusão de supositórios incluem espermacete e cera. Os supositórios rectais podem ser preparados pelo método de compressão ou pelo de moldagem. O peso típico de um supositório rectal é cerca de 2 a 3 g. Os comprimidos e cápsulas para administração rectal podem ser fabricados utilizando a mesma substância farmacologicamente aceitável e pelos mesmos métodos que as formulações para administração oral.

### **Exemplos de Formulações**

O que se segue são exemplos particulares de formulações oral, intravenosa e em comprimido que podem ser opcionalmente utilizadas com compostos da presente invenção. Refira-se que estas formulações podem ser modificadas dependendo do composto particular a ser utilizado e da indicação para a qual a formulação vai ser utilizada.

#### FORMULAÇÃO ORAL

Composto da Presente Invenção	10-100 mg
Ácido Cítrico Mono-hidratado	105 mg
Hidróxido de Sódio	18 mg
Aroma	
Água	q.b. para 100 mL

#### FORMULAÇÃO INTRAVENOSA

Composto da presente invenção	0,1-10 mg
Dextrose Mono-hidratado	q.b. para tornar isotónica
Ácido Cítrico Mono-hidratado	1,05 mg
Hidróxido de Sódio	0,18 mg
Água para Injecção	q.b. para 1,0 mL

#### FORMULAÇÃO EM COMPRIMIDO

Composto da Presente Invenção	1%
Celulose microcristalina	73%
Ácido Esteárico	25%
Sílica Coloidal	1%.

#### **Kits Compreendendo Inibidores de Cinase**

A invenção também é dirigida a kits e outros artigos fabricados para tratar doenças associadas a cinases. Refira-se que doenças pretende cobrir todas as condições para as quais as cinases possuem actividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado.

Numa forma de realização é proporcionado um kit que compreende uma composição compreendendo, pelo menos, um inibidor de cinase da presente invenção em associação com instruções. As instruções podem indicar o estado patológico para o qual a composição é administrada, informações sobre a conservação, informações sobre a dosagem e/ou instruções no que se refere ao modo de administrar a composição. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para guardar a composição. O kit também pode compreender opcionalmente componentes adicionais, tais como seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de doses únicas ou múltiplas.

Noutra forma de realização é proporcionado um artigo fabricado que compreende uma composição compreendendo, pelo menos, um inibidor de cinase da presente invenção em associação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para guardar a composição. O recipiente pode compreender opcionalmente uma etiqueta que indica o estado patológico para o qual a composição é administrada, informações sobre a conservação, informações sobre a dosagem e/ou instruções no que se refere ao modo de administrar a composição. O kit também pode compreender opcionalmente componentes adicionais, tal como seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de doses únicas ou múltiplas.

Refira-se que o material de embalagem utilizado em kits e artigos fabricados de acordo com a presente invenção, pode formar uma multiplicidade de recipientes divididos, tal como um frasco dividido ou uma embalagem de folha metálica dividida. O recipiente pode ter qualquer forma convencional ou forma como

conhecida na técnica que é feita de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo uma caixa de papel ou cartão, um frasco ou garrafa de vidro ou plástico, um saco re-selável (por exemplo, para manter uma "recarga" de comprimidos para serem colocados num recipiente diferente) ou uma embalagem de blister como doses individuais para serem retiradas por aplicação de pressão na embalagem de acordo com o plano terapêutico. O recipiente que é utilizado dependerá da forma de dosagem exacta envolvida, por exemplo uma caixa de cartão convencional não seria geralmente utilizada para manter uma suspensão líquida. É possível que possa ser utilizado mais do que um recipiente em conjunto numa única embalagem para comercializar uma forma de dosagem única. Por exemplo, os comprimidos podem estar contidos num frasco que, por sua vez, está contido numa caixa. Tipicamente, o kit inclui instruções para a administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são administrados, de um modo preferido, em formas de dosagem diferentes (e. g., oral, tópica, transdérmica e parentérica), são administrados com intervalos de dosagem diferentes ou quando é desejada a titulação dos componentes individuais da associação pelo médico assistente.

Um exemplo particular de um kit de acordo com a presente invenção é a chamada embalagem de blister. As embalagens de blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e são muito utilizadas para embalar formas de dosagem farmacêuticas unitárias (comprimidos, cápsulas e semelhantes). As embalagens de blister consistem geralmente de uma folha de material relativamente duro coberta com uma lâmina, de um modo preferido, de um material plástico transparente. Durante o processo de embalagem são formadas reentrâncias na lâmina de plástico. As



reentrâncias têm o tamanho e forma dos comprimidos ou cápsulas individuais a serem embalados ou podem ter o tamanho e forma para acomodar vários comprimidos e/ou cápsulas a serem embalados. A seguir, os comprimidos ou cápsulas são colocados em conformidade nas reentrâncias e a folha de material relativamente duro é selada contra a lâmina de plástico na face da lâmina que é oposta à direção em que se formaram as reentrâncias. Como uma consequência, os comprimidos ou cápsulas são individualmente selados ou coletivamente selados, consoante desejado, nas reentrâncias entre a lâmina de plástico e a folha. De um modo preferido, a resistência da folha é de tal modo que os comprimidos ou cápsulas podem ser removidos da embalagem de blister aplicando manualmente pressão nas reentrâncias, pelo que se forma uma abertura na folha no local da reentrância. O comprimido ou cápsula pode ser então retirado através da referida abertura.

Outra forma de realização específica de um kit é um distribuidor concebido para fornecer as doses diárias, uma de cada vez, por ordem da sua utilização pretendida. De um modo preferido, o distribuidor é munido de um auxiliar de memória, para facilitar ainda mais a adesão ao regime. Um exemplo de um auxiliar de memória desse tipo é um contador mecânico que indica o número de doses diárias que foram entregues. Outro exemplo de um auxiliar de memória desse tipo é uma memória de um microprocessador a pilhas acoplado a um leitor de cristal líquido ou sinal de advertência audível que, por exemplo, lê a data em que foi tomada a última dose e/ou lembra quando tem de ser tomada a próxima dose.

## **EXEMPLOS:**

### **1. Preparação de Inibidores de Cinase**

Podem ser desenvolvidos vários métodos para sintetizar os compostos de acordo com a presente invenção. Os métodos representativos para sintetizar estes compostos são proporcionados nos Exemplos. No entanto, refira-se que os compostos da presente invenção também podem ser sintetizados por outras vias de síntese que outros possam desenvolver.

Reconhecer-se-á imediatamente que determinados compostos de acordo com a presente invenção têm átomos com ligações a outros átomos que conferem uma estereoquímica particular ao composto (e. g., centros quirais). Reconhece-se que a síntese de compostos de acordo com a presente invenção pode resultar na criação de misturas de estereoisómeros diferentes (enantiómeros, diastereómeros). A menos que seja indicada uma estereoquímica particular, a indicação de um composto pretende abranger todos os estereoisómeros diferentes possíveis.

Na técnica são conhecidos vários métodos para separar misturas de estereoisómeros diferentes. Por exemplo, uma mistura racémica de um composto pode ser feita reagir com um agente de resolução opticamente activo para formar um par de compostos diastereoisoméricos. Os diastereómeros podem ser então separados para recuperar os enantiómeros opticamente puros. Também podem ser utilizados complexos dissociáveis para resolver enantiómeros (e. g., sais diastereoisoméricos cristalinos). Tipicamente, os diastereómeros têm propriedades físicas suficientemente distintas (e. g., pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reactividade, etc.) para que possam ser

facilmente separados tirando partido destas diferenças. Por exemplo, os diastereómeros podem ser tipicamente separados por cromatografia ou por técnicas de separação/resolução com base em diferenças na solubilidade. Uma descrição mais detalhada de técnicas que podem ser utilizadas para resolver estereoisómeros de compostos das suas misturas racémicas pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser preparados como um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável fazendo reagir a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto pode ser preparado fazendo reagir a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacêuticamente aceitável. Os ácidos e bases inorgânicos ou orgânicos adequados para a preparação dos sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos são indicados na secção de definições deste Pedido. Alternativamente, as formas salinas dos compostos podem ser preparadas utilizando sais dos materiais de partida ou intermediários.

As formas de ácido livre ou base livre dos compostos podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou sal de adição de ácido correspondente. Por exemplo, um composto numa forma de sal de adição de ácido pode ser convertido na base livre correspondente tratando com uma base adequada (e. g., solução de hidróxido de amónio, hidróxido de sódio e semelhantes). Um composto numa forma de sal de adição de base pode ser convertido no ácido livre correspondente tratando com um ácido adequado (e. g., ácido clorídrico, etc).

Os *N*-óxidos de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas na matéria. Por exemplo, os *N*-óxidos podem ser preparados tratando uma forma não oxidada do composto com um oxidante (e. g., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido *meta*-cloroperoxibenzóico ou semelhantes) num solvente orgânico inerte adequado (e. g., um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0 °C. Alternativamente, os *N*-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir do *N*-óxido de um material de partida apropriado.

Os compostos numa forma não oxidada podem ser preparados a partir de *N*-óxidos de compostos tratando com um agente de redução (e. g., enxofre, dióxido de enxofre, trifenilfosfina, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo ou semelhantes) num solvente orgânico inerte adequado (e. g., acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso ou semelhantes) a 0 até 80 °C.

Os derivados profármacos dos compostos podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas na matéria (e. g., para mais detalhes ver Saulnier et al.(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, os profármacos apropriados podem ser preparados fazendo reagir um composto não derivatizado com um agente de carbamilação adequado (e. g., cloridato de 1,1-aciloxialquilcarbono, carbonato de *para*-nitrofenilo ou semelhantes).

Os derivados protegidos dos compostos podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas na matéria. Uma descrição detalhada das técnicas aplicáveis à criação de grupos de protecção e à sua remoção pode ser encontrada em T.W. Greene,

*Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente preparados ou obtidos durante o processo da invenção, como solvatos (e. g., hidratos). Os hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura solvente aquoso/solvente orgânico, utilizando solventes orgânicos, tais como dioxano, tetra-hidrofurano ou metanol.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser preparados como os seus estereoisómeros individuais fazendo reagir uma mistura racémica do composto com um agente de resolução opticamente activo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereómeros e recuperando o enantiómero opticamente puro. Embora a resolução de enantiómeros possa ser realizada utilizando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos, são preferidos os complexos dissociáveis (e. g., sais diastereoisoméricos cristalinos). Os diastereómeros têm propriedades físicas distintas (e. g., pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reactividade, etc.) e podem ser facilmente separados tirando partido destas diferenças. Os diastereómeros podem ser separados por cromatografia ou, de um modo preferido, por técnicas de separação/resolução com base em diferenças na solubilidade. O enantiómero opticamente puro é então recuperado, juntamente com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisómeros de compostos das suas misturas racémicas pode ser encontrada em Jean Jacques Andre

Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Como aqui utilizados os símbolos e convenções utilizados nestes processos, esquemas e exemplos são coerentes com os utilizados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o *Journal of the American Chemical Society* ou o *Journal of Biological Chemistry*. Abreviaturas correntes de uma letra ou três letras são geralmente utilizadas para designar resíduos de aminoácidos, os quais se assume que estão na configuração L, salvo indicação em contrário. Salvo indicação em contrário, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e utilizados sem mais purificação. Especificamente, pode utilizar-se as seguintes abreviaturas nos exemplos e ao longo da descrição:

g (grama);	mg (miligrama);
L (litros);	mL (mililitros);
µL (microlitros);	psi (libras por polegada quadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
i.v. (intravenosa);	Hz (Hertz);
MHz (megahertz);	mol (moles);
mmol (milimoles);	t.a. (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
pf (ponto de fusão);	TLC (cromatografia em camada fina);
Tr (tempo de retenção);	RP (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anidrido trifluoroacético);	THF (tetra-hidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilenoúrea);	CDI (1,1-carbonildiimidazole);
IBCF (cloroformato de isobutilo);	AcOH (ácido acético);

HOSu (N-hidroxi-succinimida);                      HOBT (1-hidroxibenzotriazole);  
 Et<sub>2</sub>O (éter dietílico);                                      EDCI (cloridrato de etilcarbodiimida);  
 BOC (terc-butiloxicarbonilo);                      FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);  
 DCC (diciclo-hexilcarbodiimida);                      CBZ (benziloxicarbonilo);  
 Ac (acetilo);    atm (atmosfera);  
 TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);                      TMS (trimetilsililo);  
 TIPS (triisopropilsililo);                              TBS (t-butildimetilsililo);  
 DMAP (4-dimetilaminopiridina);                      Me (metilo);  
 OMe (metoxilo);    Et (etilo);  
 Et (etilo);    tBu (terc-butilo);  
 HPLC (cromatografia líquida de alta pressão);  
 BOP (cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);  
 TBAF (fluoreto de tetra-n-butilamónio);  
 mCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico).

Todas as referências a éter ou Et<sub>2</sub>O são a éter dietílico; solução aquosa saturada de cloreto de sódio refere-se a uma solução aquosa saturada de NaCl. Salvo indicação em contrário, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reacções foram realizadas sob uma atmosfera inerte à t.a., salvo indicação em contrário.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registados num Bruker Avance 400. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento são em unidades de Hertz (Hz). Os padrões de separação descrevem multiplicidades evidentes e são designados como s (singuleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), l (largo).

Os espectros de massa de baixa resolução (MS) e os dados de pureza do composto foram adquiridos num sistema de LC/MS de quadrupolo simples Waters ZQ munido com uma fonte de ionização por electropulverização (ESI), detector de UV (220 e 254 nm) e detector de dispersão de luz evaporativo (ELSD). A cromatografia

em camada fina foi realizada em placas de sílica gel de 0,25 mm da E. Merck (60F-254), visualizada com luz UV, solução de ácido fosfomolibdico etanólico a 5%, Ninidrina ou p-anisaldeído. A cromatografia em coluna flash foi realizada sobre sílica gel (malha de 230-400, Merck).

Os materiais de partida e reagentes utilizados na preparação destes compostos estão disponíveis em fornecedores comerciais tais como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos de um técnico médio na matéria, seguindo processos descritos em referências clássicas como Fieser and Fieser's Reagentes for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, Nova Iorque, NI, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 e supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, Nova Iorque, NI, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., John Wiley and Sons, New York, NI; e Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nova Iorque, 1989.

As descrições completas de todos os documentos citados ao longo deste pedido são aqui incorporadas por referência.

## **2. Esquemas de Síntese para os Inibidores de Cinase da Presente Invenção**

Os inibidores de cinase de acordo com a presente invenção podem ser sintetizados de acordo com o esquema reaccional mostrado abaixo. Outros esquemas reaccionais poderiam ser prontamente desenvolvidos pelos especialistas na técnica. Deve



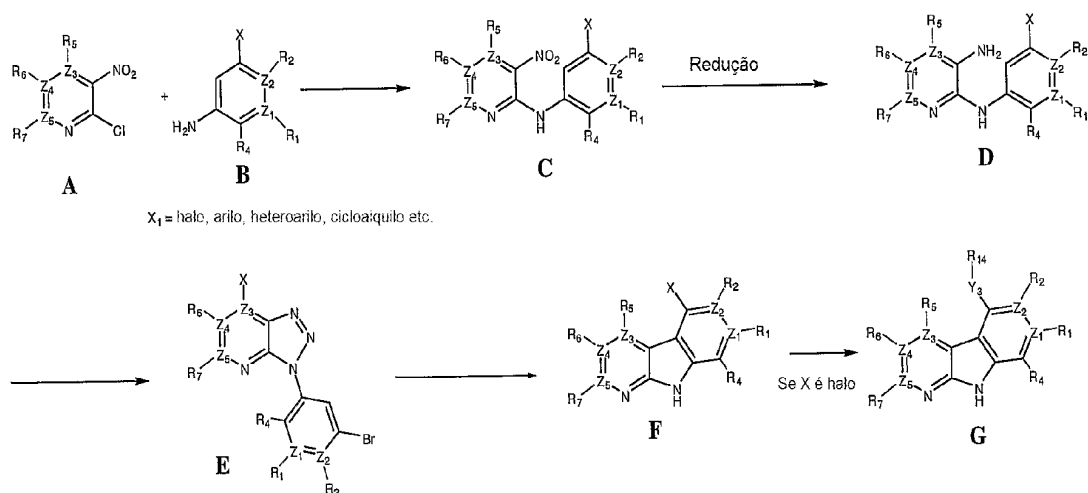
também entender-se que se pode modificar uma diversidade de solventes diferentes, temperaturas e outras condições reaccionais para otimizar os rendimentos das reacções.

Nas reacções descritas a seguir pode ser necessário proteger grupos funcionais reactivos, por exemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio ou carboxilo, quando estes são desejados no produto final, para evitar a sua participação indesejada nas reacções. Pode utilizar-se grupos de protecção convencionais de acordo com a prática corrente, para exemplos ver T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

### Métodos Experimentais

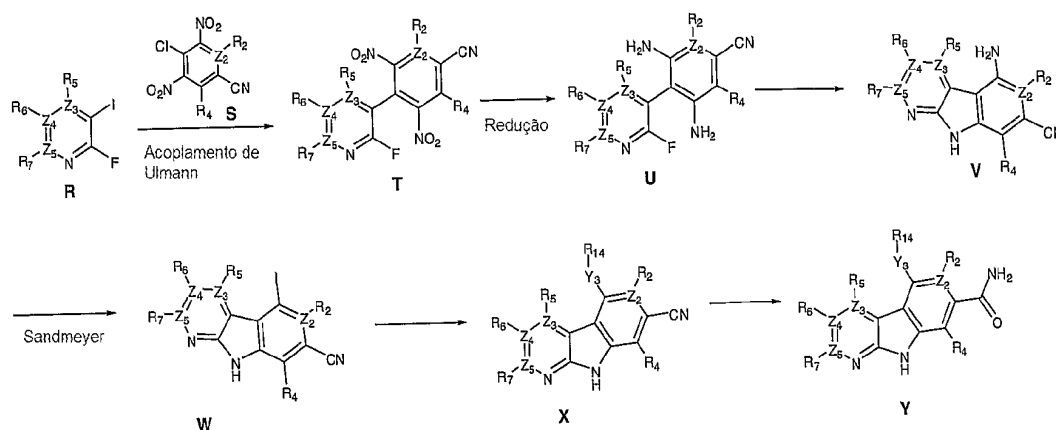
As vias gerais de síntese para produzir os compostos da presente invenção são mostradas no **Esquema 1**

**Esquema 1:**



No que se refere ao Esquema 1, o Composto **A** e o Composto **B** são misturados e tratados sob uma diversidade de condições para formar o Composto **C**. Por exemplo, a mistura de Composto A e Composto B pode ser tratada com microondas, quer pura ou num solvente apropriado, a temperaturas que variam desde 80 °C a 200 °C. O grupo nitro no Composto C é reduzido, por exemplo, por hidrogenação catalítica ou reduções com metal (e. g., com SnCl<sub>2</sub>) para formar o Composto **D**. O Composto **D** é convertido no Composto **E** utilizando NaNO<sub>2</sub> em condições adequadas (e. g., em AcOH). O Composto **E** é tratado com um ácido (e. g., ácido o-fosfórico) ou sob vácuo flash a 150 °C até 350 °C para obter o Composto **F**. Se X no Composto **F** é halo, o Composto **F** pode ser ainda convertido no Composto **G** tratando com álcool, amina, tiol ou por acoplamento de tipo Suzuki.

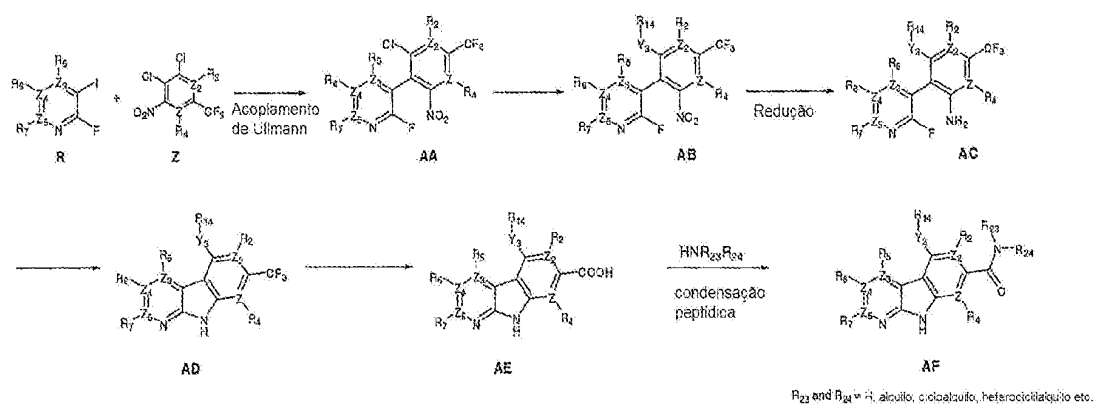
### Esquema 3:



No que se refere ao Esquema 3, o acoplamento de Ullmann do Composto **R** com o Composto **S** proporciona o Composto **T**. O grupo nitro no Composto **T** é reduzido (e. g., por hidrogenação catalítica ou reduções com metal tal como com Fe) para formar o Composto **U**. O Composto **U** é ciclizado para formar o Composto **V**. O

Composto **V** é submetido a condições de reacção de Sandmeyer para proporcionar o Composto **W**. O Composto **W** é ainda convertido no Composto **X** tratando com álcool, amina ou tiol, ou por acoplamento de tipo Suzuki. O Composto **X** é tratado com uma base (e. g., KOH) para obter o Composto **Y**.

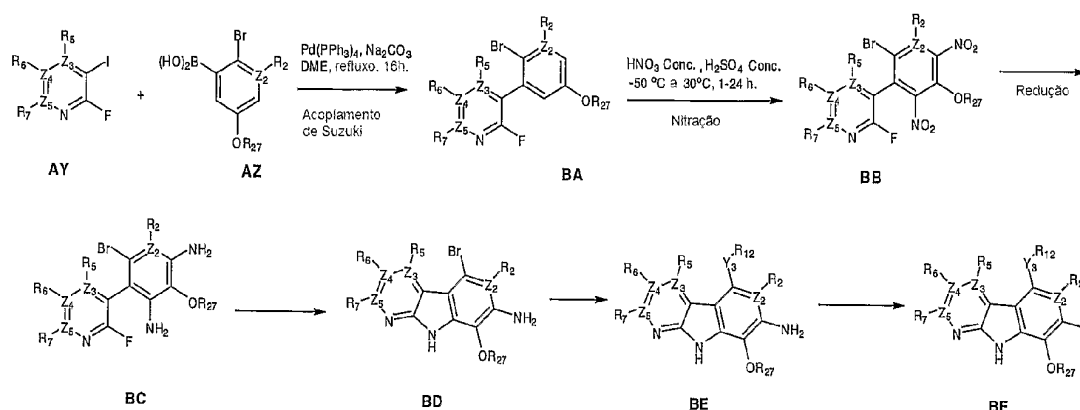
#### Esquema 4:



$\text{R}_{23}$  and  $\text{R}_{24}$  = H, álcool, cicloalcoól, heterocicloalcoól etc.

No que se refere ao Esquema 4, o acoplamento de Ullmann do Composto **R** com o Composto **Z** proporciona o Composto **AA**. O Composto **AA** é depois convertido no Composto **AB** tratando com álcool, amina ou tiol, ou por acoplamento de tipo Suzuki. O grupo nitro no Composto **AB** é reduzido (e. g., por hidrogenação catalítica ou reduções com metal tal como com Fe) para formar o Composto **AC**. O Composto **AC** é ciclizado para formar o Composto **AD**. O Composto **AD** é tratado com ácido para proporcionar o Composto **AE**. A condensação peptídica do Composto **AE** com amina proporciona o Composto **AF**.

### Esquema 5:



No que se refere ao Esquema 5, o acoplamento de tipo Suzuki do Composto **AY** com um ácido borónico (Composto **AZ**) sob condições mediadas com Pd (e. g., tetraquis em presença de base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  num solvente adequado a temperaturas que variam desde 50 °C a 200 °C) proporciona o Composto **BA**. O Composto **BA** é submetido a condições de nitração (e. g.,  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) para obter o Composto **BB**. Os grupos nitro no Composto **BB** são reduzidos (e. g., por hidrogenação catalítica ou reduções com metal tais como com Fe) para formar o Composto **BC**. O Composto **BC** é ciclizado para formar o Composto **BD**. O Composto **BD** é depois convertido no Composto **BE** tratando com álcool, amina ou tiol, ou por acoplamento de tipo Suzuki. O Composto **BE** pode ser convertido num halo por reacção de Sandmeyer ou convertido em amidas por condensação peptídica com ácidos adequados.

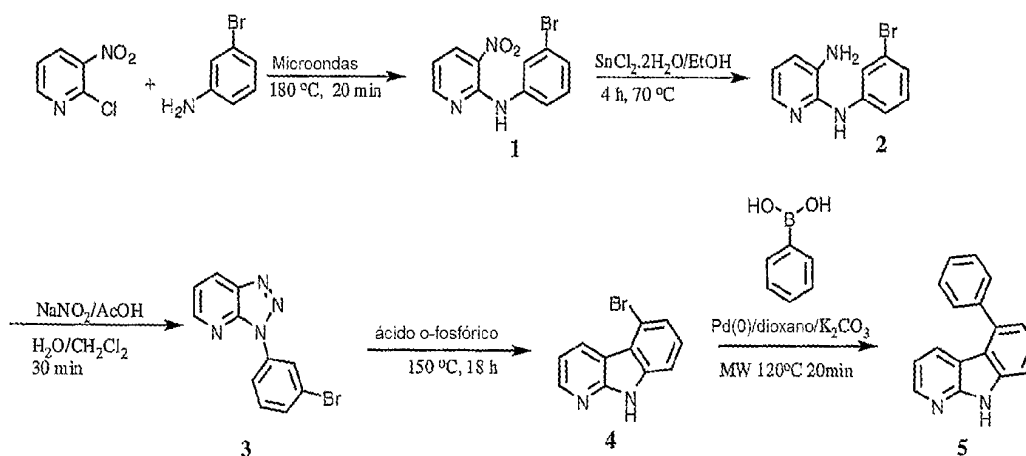
Em cada dos processos ou esquemas reaccionais acima, os vários substituintes podem ser seleccionados de entre os vários substituintes aqui ensinados sob outros aspectos.

São aqui indicadas descrições de sínteses de compostos particulares de acordo com a presente invenção com base no esquema reaccional acima.

### 3. Exemplos de Inibidores de Cinase

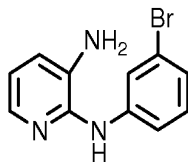
A presente invenção é ainda exemplificada, mas não limitada, pelos exemplos que se seguem que descrevem a síntese de compostos particulares de acordo com a invenção.

#### Composto 1: N-(3-bromofenil)-3-nitropiridin-2-amina



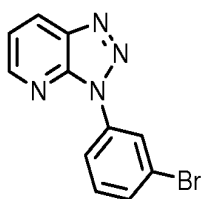
2-cloro-3-nitropiridina (2,0 g, 12,6 mmol, 1 eq) foi feita reagir com 5-Bromoanilina (4,12 mL, 37,8 mmol, 3 eq) durante 20 minutos a 180 °C num reactor de microondas. O produto foi isolado por cromatografia em coluna para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido vermelho (4,9 g). [M+H] calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$ , 293; encontrado 293.

**Composto 2:** N2-(3-bromofenil)piridina-2,3-diamina



O Composto 1 (4,9 g, 16,6 mmol) foi dissolvido em etanol (20mL). Foi adicionado Cloreto de Estanho (II) di-hidratado (7,5g, 33,3mmol) e a solução agitada a 70 °C durante 4 horas para proporcionar o composto em epígrafe. O produto foi confirmado por LC-MS. A adição de excesso de trietilamina provocou a formação de um sólido. O sólido foi filtrado e a solução evaporada para deixar um sólido esbranquiçado. O sólido foi recristalizado de etanol para deixar o composto em epígrafe (3,8g, 86%). [M+H] calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>, 265; encontrado 265.

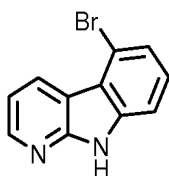
**Composto 3:** 3-(3-bromofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



O Composto 2 (3,8 g, 14,4 mmol) foi dissolvido numa mistura de ácido acético (4 mL), água (4 mL) e cloreto de metileno (4 mL). A mistura foi arrefecida até 0 °C,, em seguida, foi lentamente adicionado nitrato de sódio (1,29 g, 18,7 mmol). Após conclusão da adição de nitrato de sódio, a mistura foi trazida até à temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. O

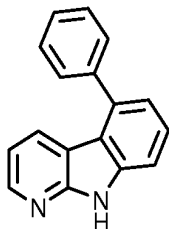
produto desejado foi confirmado por LC-MS. Foi adicionado cloreto de metileno (30 mL) à solução e a solução foi então lavada com água (3x30 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e, em seguida, evaporada para proporcionar o composto em epígrafe (2,9 g, 73%). [M+H] calc. para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>, 274; encontrado, 274.

**Composto 4:** 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indole



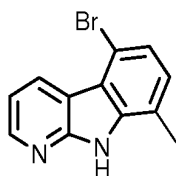
O Composto 3 (2,8g, 10,2mmol) foi dissolvido em ácido orto-fosfórico (40mL). A mistura foi aquecida a 150 °C durante 18 horas e o produto desejado confirmado por LCMS. A mistura foi arrefecida até 0 °C e o ácido neutralizado com NaOH concentrado. A extração com cloreto de metileno proporcionou uma mistura de Compostos 4 e 4', que foi então purificada por HPLC para proporcionar o Composto 4 (180mg, 9%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (d, J=7,8 Hz 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,62 (d, J=7,8 Hz 1 H) 7,52 (d, J=6,8 Hz 1 H) 7,44 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>, 245; encontrado 245.

**Composto 5:** 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indole



O Composto 4 (20 mg, 0,081 mmol) foi misturado com ácido fenilborónico (20 mg, 0,16 mmol) e catalisador Tetraquis Pd(O) (19 mg, 0,016 mmol) numa solução compreendendo dioxano (3 mL) e uma solução saturada de  $K_2CO_3$  (1 mL). A mistura foi aquecida num reaktor de microondas a 150 °C durante 20 minutos. A purificação por HPLC proporcionou o composto em epígrafe como um sólido castanho-amarelado (4 mg, 22%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,39 (s, 1 H) 8,10 (d,  $J=7,84$  Hz, 1 H) 7,67 (m, 2 H) 7,60 (m, 5 H) 7,27 (m, 2 H). [M+H] calc. para  $C_{17}H_{12}N_2$ , 245; encontrado 245.

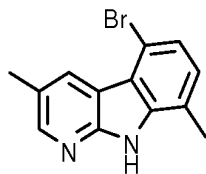
**Composto 6:** 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indole:



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito no Esquema 1 exceptuando que foi utilizada 5-bromo-2-metil-anilina como o material de partida. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,16 (d,  $J=7,8$  Hz 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,62 (d,  $J=7,8$  Hz 1 H) 7,52 (d,  $J=6,8$  Hz 1 H) 7,44 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H). [M+H] calc. para  $C_{17}H_{12}N_2$ , 257; encontrado 257.

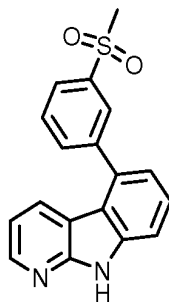


**Composto 7:** 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole:



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito no Esquema 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 7,18 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,31 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,37 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,65 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,01 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$  275, 277; encontrado, 275,2, 277,2.

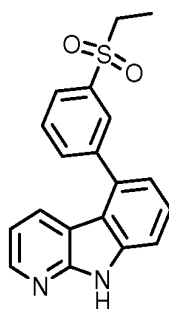
**Composto 8:** 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido 3-metilsulfonilfenilborónico. Rendimento =27%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J=0,076$  Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,08 (d,  $J=8,56$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H) 7,87 (t, 1 H) 7,68 (d,  $J=6,04$ , 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,19 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H)

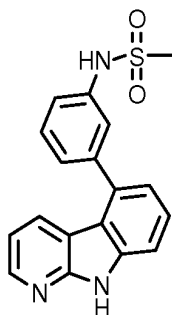
7,03 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 323; encontrado, 323.

**Composto 9:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole



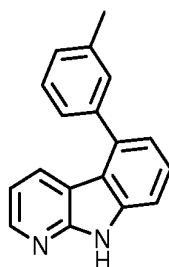
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido 3-etilsulfonilfenilborônico. Rendimento= 48%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,09 (t, 2 H) 8,02 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 7,88 (t, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 7,35 (m, 2 H) 3,30 (s, 2 H) 1,28 (m, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 337; encontrado 337.

**Composto 10:** N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etanossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido 3-(metanossulfonilamino)fenilborônico. Rendimento= 63%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s, 1 H) 8,28 (d,  $J=7,6$  Hz 1 H) 7,70 (d,  $J=4,04$  Hz 2 H) 7,57 (t, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,32 (d,  $J=7,32$  Hz 1 H) 7,24 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H) 7,31 (t, 1 H) 2,93 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 338; encontrado 338.

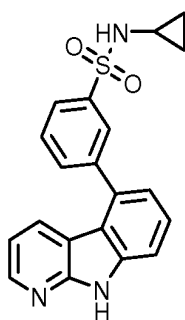
**Composto 11:** 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido m-tolilborônico. Rendimento= 18%. RMN de  $^1\text{H}$

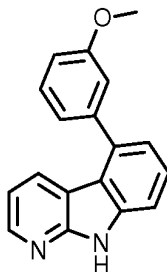
(400 MHz, CH<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,35 (s, 1 H) 8,01 (d,  $J=7,84$  Hz 1 H) 7,62 (d,  $J=4,8$  Hz 2 H) 7,45 (t, 1 H) 7,39 (m, 3 H) 7,21 (t, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 3,30 (m, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 259; encontrado 259.

**Composto 12:** N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzenossulfonamida



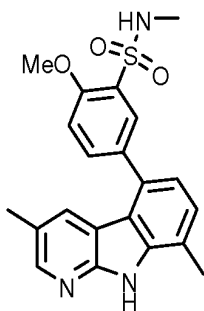
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborônico. Rendimento= 19%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,38 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,06 (d,  $J=7,84$  Hz 1 H) 7,97 (d,  $J=8,6$  Hz 1 H) 7,90 (m, 1 H) 7,81 (t, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,28 (d,  $J=6,32$  Hz 1 H) 7,18 (t, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 1,28 (s, 2 H) 0,53 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 364; encontrado 364.

**Composto 13:** 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7 utilizando ácido 3-metoxifenilborônico. Rendimento= 42%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J=7,08$  1 H) 7,60 (m, 2 H) 7,48 (t, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,17 (d,  $J=8,08$  Hz 2 H) 7,12 (m, 1 H) 7,10 (d,  $J=9,08$  Hz 1 H) 3,85 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  275; encontrado, 275.

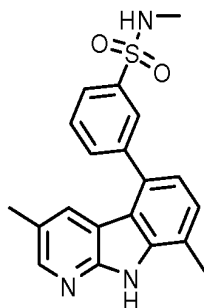
**Composto 14:** 5-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-2-metoxi-N-metilbenzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,27 (s, 3 H) 2,53 (d,  $J=5,05$  Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 7,00 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,18 (q,

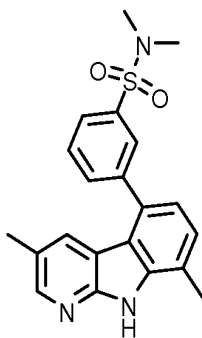
$J=5,05$  Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,43 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 7,58 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,82 (dd,  $J=8,34, 2,27$  Hz, 1 H) 7,92 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 8,27 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,91 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $C_{21}H_{21}N_3O_3S$  396; encontrado, 396,3.

**Composto 15:** 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbenzenossulfonamida



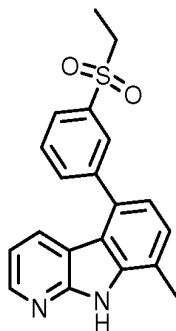
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,26 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 7,06 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=6,82$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 7,60 (q,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 8,00 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,27 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $C_{20}H_{19}N_3O_2S$  366; encontrado, 366,3.

**Composto 16:** 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70 (s, 6 H) 7,08 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 4 H) 8,31 (s. l., 1 H) 12,11 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  380; encontrado, 380,3.

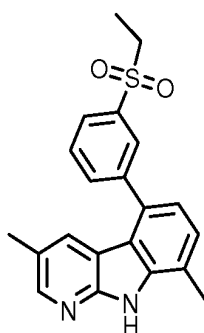
**Composto 17:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. Rendimento= 51 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (s, 1 H) 8,13

(s, 1 H) 8,08 (d,  $J=8,08$  Hz 1 H) 7,99 (t, 2 H) 7,86 (t, 1 H) 7,52 (d,  $J=8,08$  Hz 1 H) 7,23 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 1,28 (m, 3 H). [M+H] calc. para  $C_{20}H_{18}N_2O_2S$  351; encontrado, 351.

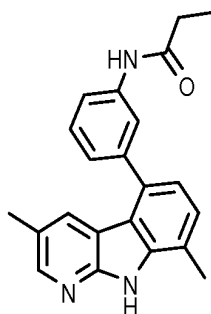
**Exemplo 18:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CH_3OD$ )  $\delta$  8,27 (s, 1 H) 8,17 (t,  $J=3,83$  Hz, 1 H) 8,07 (d,  $J=7,83$  Hz 1 H) 7,98 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,86 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 1,28 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H). [M+H] calc. para  $C_{21}H_{20}N_2O_2S$ ; encontrado, 364.

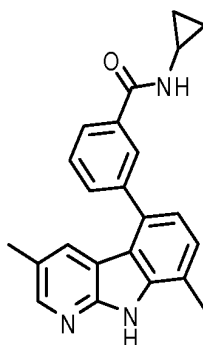


**Composto 19:** N-(3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)propionamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,20 (t,  $J=7,58$  Hz, 3 H) 1,93 (s, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 7,21 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,31 (dt,  $J=7,07, 1,64$  Hz, 1 H) 7,50 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (dd,  $J=3,41, 1,64$  Hz, 2 H) 7,97 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,29 (s. l., 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ . 344; encontrado, 344.

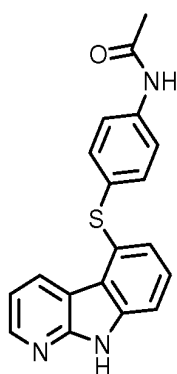
**Composto 20:** N-ciclopropil-3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 7. RMN de

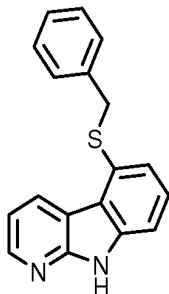
$^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0,65 (dd,  $J=3,79$ , 2,02 Hz, 2 H) 0,82 (dd,  $J=7,20$ , 2,15 Hz, 2 H) 1,93 (s, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,88 (td,  $J=7,20$ , 4,04 Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,50 (dd,  $J=7,58$ , 0,76 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,77 (dt,  $J=7,64$ , 1,48 Hz, 1 H) 7,91 (d,  $J=0,76$  Hz, 1 H) 7,95 (dt,  $J=7,64$ , 0,98 Hz, 1 H) 8,05 (t,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,24 (s. l., 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , 355; encontrado, 355.

**Composto 21:** N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida



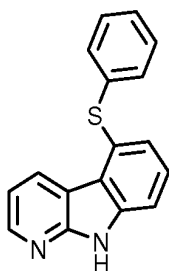
O composto em epígrafe foi sintetizado misturando o Composto 4 (25 mg, 0,10 mmol, benzenotiol (21  $\mu\text{L}$ , 0,20 mmol), carbonato de césio (33 mg, 0,10 mmol) e [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) (7 mg, 0,01 mmol) em DMF e aquecendo a 170  $^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos num reactor de microondas. O produto foi purificado por HPLC (Rendimento= 42%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,97 (d,  $J=7,84$  1 H) 8,41 (d,  $J=5,56$  Hz 1 H) 7,55 (m, 3 H) 7,50 (t, 1 H) 7,40 (q, 1 H) 7,36 (d,  $J=8,84$  Hz 2 H) 7,12 (d,  $J=7,36$  Hz 1 H) 2,11 (s, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  334; encontrado, 334.

**Composto 22:** 5-(benziltio)-9H-pirido[2,3-b]indole



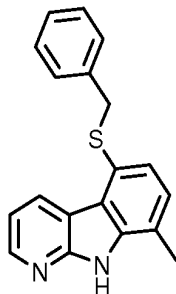
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 21. Rendimento= 39%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,10 (d,  $J=7,84$  Hz 1 H) 8,01 (d,  $J=8,56$  Hz 2 H) 7,87 (t, 1 H) 7,71 (t, 2 H) 7,32 (d,  $J=8,36$  Hz 1 H) 7,24 (q, 1 H) 1,28 (t, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$  291; encontrado, 291.

**Composto 23:** 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indole



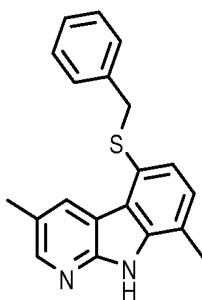
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 21. Rendimento= 18%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J=7,84$  Hz 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,56 (d,  $J=8,32$  Hz 1 H) 7,45 (t, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,21 (d,  $J=7,93$  Hz 2 H) 7,14 (q, 1 H) 1,30 (t, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$  277; encontrado, 277.

**Composto 24:** 5-(benziltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 21. Rendimento= 14%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,88 (d,  $J=7,84$  Hz 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,19 (m, 6 H) 7,11 (d,  $J=7,56$  Hz 1 H) 6,89 (s, 1 H) 2,28 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$  305; encontrado, 305.

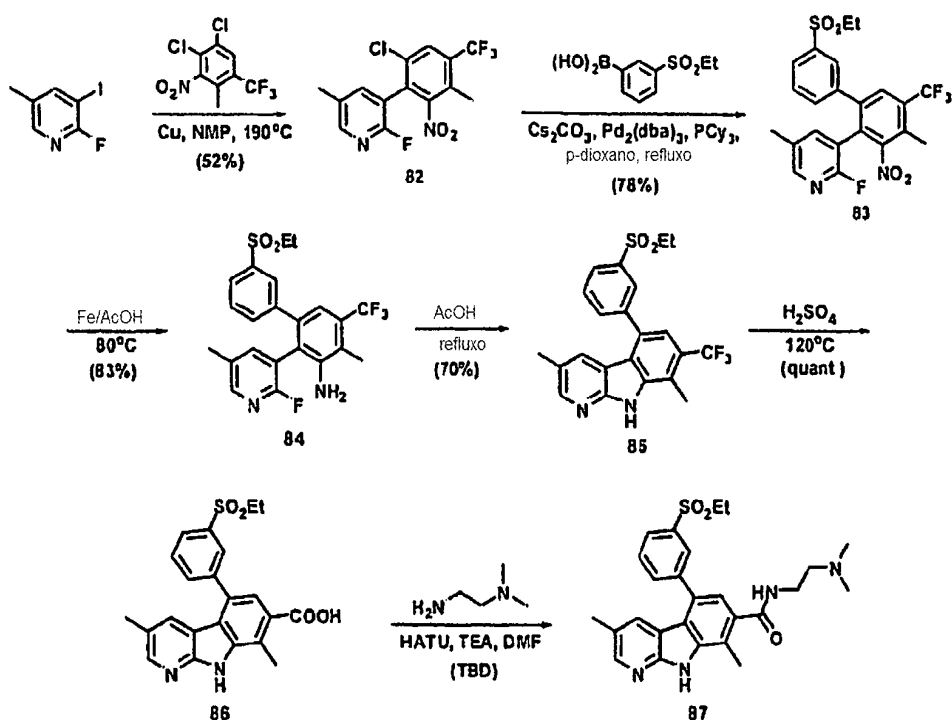
**Composto 25:** 5-(benziltio)-3,8-imetil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 21. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2,54 (s, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 7,18 (dd,  $J=7,45, 1,39$  Hz, 1 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 (dd,  $J=6,19, 1,39$  Hz, 2 H) 7,25 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H) 7,24 (s, 1

H) 7,87 (s, 1 H) 8,22 (s. l., 1 H) 8,91 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H).  
 [M+H] calc. para  $C_{20}H_{18}N_2S$ , 319; encontrado, 319.

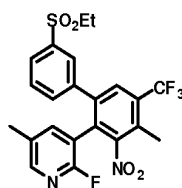
**Composto 82:** 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



Foi adicionada, gota a gota, 2-fluoro-3-iodo-5-picolina (15,0 g, 63 mmol) durante 2 h como uma solução em NMP (20 mL) a uma suspensão, mantida sob agitação, de 3,4-dicloro-2-nitro-6-(trifluorometil)-tolueno (52,1 g, 190 mmol) e cobre (12,1 g, 190 mmol) em NMP (115 mL) a 190 °C. Após conclusão da reacção (2,5 h), a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada, lavada com NMP (3x5 mL) seguida de AcOEt (1x100 mL). O filtrado foi diluído com AcOEt (400 mL) proporcionando uma solução turva. A camada orgânica foi partilhada com  $NaHCO_3$  sat.

(150 mL) proporcionando uma suspensão/emulsão. Foram adicionados H<sub>2</sub>O (50 mL) e MeOH (50 mL) para ajudar à solubilidade. A camada aquosa foi lavada com AcOEt (5x150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas *in vacuo*. Duas purificações por cromatografia sobre sílica gel (Tolueno:AcOEt 98:2) deram 11,4 g (52%) do composto em epígrafe como um sólido castanho-amarelado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 349; encontrado 349,2.

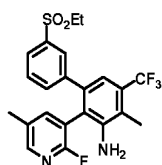
**Composto 83:** 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bipheoil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina



Uma mistura de 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina (6,0 g, 17,2 mmol), ácido 3-etilsulfonilfenilborônico (4,79 g, 22,4 mmol), bis(dibenzilidinoacetona)Pd(0) (1,48 g, 2,6 mmol), triciclo-hexilfosfina (1,45 g, 5,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,0 g, 43 mmol) e dioxano (60 mL) foi aquecida a refluxo durante 4,5 h. Após conclusão, a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada, lavada com dioxano e concentrada *in vacuo*. O óleo resultante foi reconstituído em AcOEt (75 mL) lavado com H<sub>2</sub>O (1x30 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x30 mL), seco (MgSO<sub>4</sub>) e concentrado *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel (hexanos/AcOEt 4:1) deu 6,5 g (78%) do composto em epígrafe como um sólido castanho-amarelado.

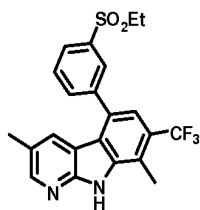
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,85 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 483; encontrado 483,3.

**Composto 84:** 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina



Uma mistura de 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina (6,4 g, 13,3 mmol), ferro (3,7 g, 66,3 mmol), AcOH (32 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (11 mL) foi aquecida a 80 °C durante 2 h. Após conclusão, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi reconstituído em diclorometano (100 mL), filtrado e lavado com diclorometano (3x30 mL). A fase orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  sat. (1x100 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x50 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel (hexanos/AcOEt 1:1) deu 5,0 g (83%) do composto em epígrafe como um sólido castanho-amarelado. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,67-7,7,71 (m, 2H). 7,53 (t, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,11 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,85 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 453; encontrado 453,3.

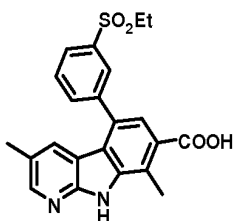
**Composto 85:** acetato de 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indole



3'-(etilsulfonyl)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina (4,9 g, 10,8 mmol) foi dissolvida em AcOH (35 mL) e aquecida a refluxo durante 3 h. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente proporcionando um produto cristalino. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com AcOH (3x5 mL), seguido de H<sub>2</sub>O (3x10 mL) e os sólidos secos *in vacuo* para dar 3,73 g (70%) do composto em epígrafe como um sólido branco. A análise por RMN confirmou que o produto foi isolado como o sal de mono-acetato. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,35 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 433; encontrado 433,3.

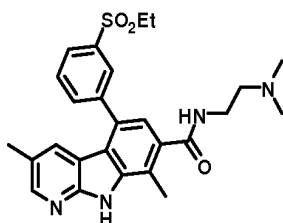


**Composto 86:** ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



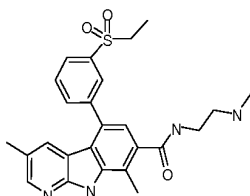
Acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indole (3,6 g, 7,3 mmol) foi dissolvido em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) e aquecido a 120 °C durante 30 min. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida sobre gelo proporcionando um precipitado branco. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com H<sub>2</sub>O (3x30 mL) seguida de IPA (3x10 mL) e seca *in vacuo* até 3,2 g (quant.) para dar o composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 409; encontrado 409,3.

**Composto 87:** N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida:



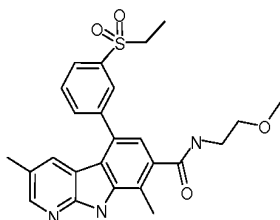
Uma mistura de ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico (3,0 g, 73 mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (g, mmol), HATU (g, mmol), trietilamina (g, mmol) e DMF (mL) foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. A mistura reaccional foi vertida sobre gelo proporcionando um precipitado. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com H<sub>2</sub>O e seca *in vacuo* até g (%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,04 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,17 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 479; encontrado 479,4.

**Composto 88:** N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (t,  $J=5,31$  Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,12 (ddd,  $J=11,87, 6,32, 6,06$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 3,56 (q,  $J=6,15$  Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,91 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,04 (ddd,  $J=16,36, 7,77, 1,14$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,43 (s. l., 1 H) 8,57 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 12,09 (s, 1 H) ESI-MS:  $m/z$  465 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

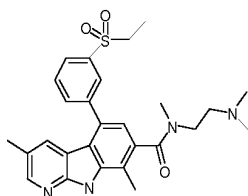
**Composto 89:** N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s,

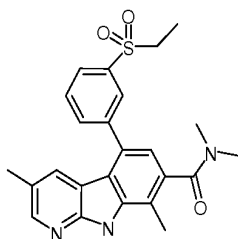
3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 6 H) 7,12 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,43 (t,  $J=5,31$  Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H) ESI-MS: m/z 466 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 90:** N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



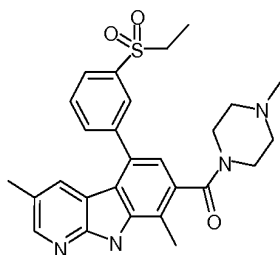
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,64 (s. l., 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,35 - 3,45 (m, 6 H) 7,06 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 3 H) 8,31 (s, 1 H) 9,49 (s. l., 1 H) 12,11 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 493 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 91:** N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-metilcarboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,46 (s. l., 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,05 (s. l., 3 H) 3,33 - 3,50 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,52 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,02 (t,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 12,08 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  436 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

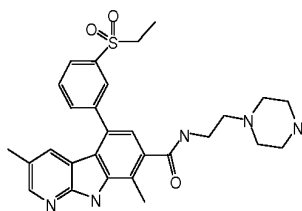
**Composto 92:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,57 (s. l., 3 H) 2,82 - 2,85 (l, 3 H) 3,10 - 3,68 (m, 9 H) 4,77 (m, 1H) 7,10 (d. l., 1 H) 7,51 (d. l.,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,90

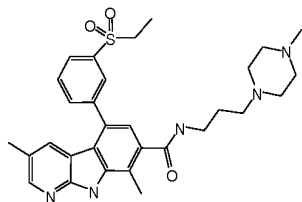
(t,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,13 (m, 3 H) 8,32 (s, 1 H) 9,96 (s. l., 1 H) 12,15 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Composto 93:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,17 - 3,45 (m, 12 H) 3,59 (q,  $J=5,64$  Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,56 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 8,99 (s. l., 1 H) 12,10 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  520 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

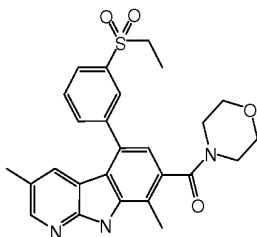
**Composto 94:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN

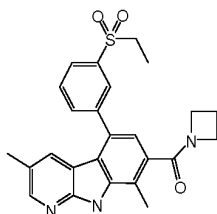
de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,83$  Hz, 3 H) 1,87 (s. l., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,82 (s. l., 3 H) 3,03 (s. l., 4 H) 3,31 - 3,49 (m, 8 H) 7,15 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,49 - 8,53 (m, 1 H) 12,08 (s, 1 H) ESI-MS:  $m/z$  548 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 95:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-il)(morfolino)metanona.



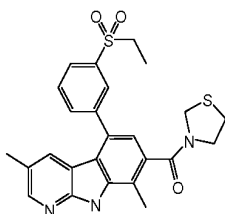
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFÓRMIO}-d$ )  $\delta$  ppm 1,38 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,23 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 3,64 (d,  $J=13,14$  Hz, 1 H) 3,64 (d,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 4 H) 7,04 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,78 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,93 (dt,  $J=7,77, 1,42$  Hz, 1 H) 8,07 (ddd,  $J=7,71, 1,64, 1,52$  Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,34 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 10,97 (s. l., 1 H) ESI-MS:  $m/z$  478 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 96:** azetidin-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)metanona.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 2,28 - 2,41 (m, 5 H) 2,75 (s, 3 H) 3,23 (q,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 4,03 (t,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 4,30 (t,  $J=7,96$  Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,77 (t,  $J=7,96$  Hz, 1 H) 7,94 (ddd,  $J=7,89, 1,45, 1,26$  Hz, 1 H) 8,06 (dd,  $J=8,21, 1,39$  Hz, 1 H) 8,22 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,33 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 10,25 (s. l., 1 H). ESI-MS:  $m/z$  448 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

**Composto 97:** (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(tiazolidin-3-il)metanona.

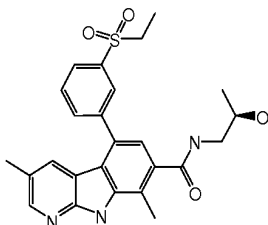


O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DICLOROMETANO- $d_2$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,56 (s, 3H) 2,99 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,43 -



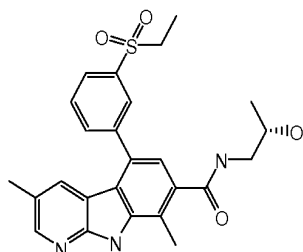
3,51 m, 3H) 3,89 (m, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 7,06 (d,  $J=3,03$  Hz, 1 H) 7,52 (s. l., 1 H) 7,88 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,12 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,11 (s. l., 1 H). ESI-MS: m/z 480 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 98:** (R)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



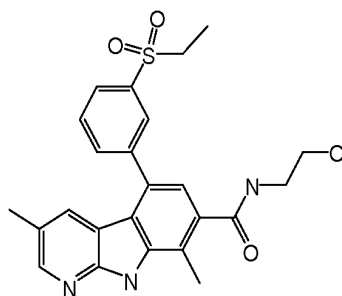
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (d,  $J=6,82$  Hz, 3 H) 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,30 - 3,45 (m, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 8,11 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H) ESI-MS: m/z 466 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 99:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 (d,  $J=6,32$  Hz, 3 H) 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,22 (t,  $J=6,06$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,72 - 3,88 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,55 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,34 (t,  $J=5,94$  Hz, 1 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  466 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

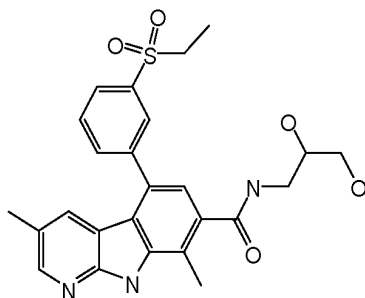
**Composto 100:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s,

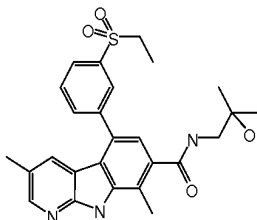
3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,34 (q,  $J=6,23$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,53 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,34 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 452 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 101:** N-(2,3-di-hidroxipropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



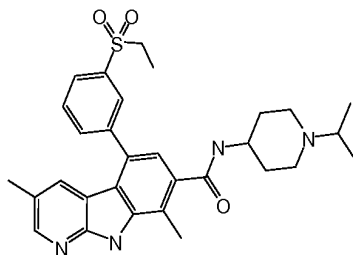
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,22 (ddd,  $J=13,14, 6,44, 6,19$  Hz, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 5 H) 3,66 (qd,  $J=5,60, 5,43$  Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,29 - 8,35 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 482 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 102:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 -1,14 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,26 (d,  $J=6,32$  Hz, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,25 (t,  $J=5,94$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 12,07 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  480 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

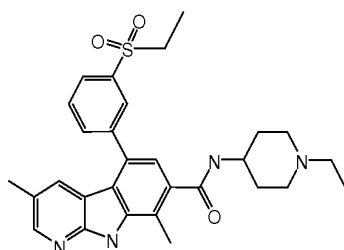
**Composto 103:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,27 (m, 9 H) 1,72 - 1,84 (m, 2 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,13

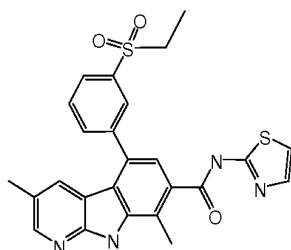
(m, 3 H) 3,42 (m, 4 H) 4,08 (m, 1H) 7,12 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (m, 2 H) 8,09 - 8,14 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,55 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 9,11 (s. l., 1 H) 12,11 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  533 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 104:** N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



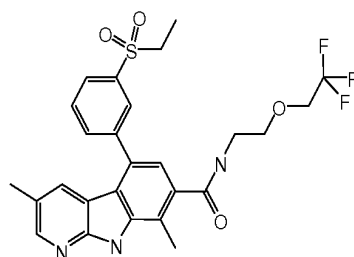
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 - 1,25 (m, 6 H) 1,73 (m, 2 H) 2,00 - 2,12 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,00 - 3,17 (m, 4 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,52 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 9,17 (s. l., 1 H) 12,08 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  519 (m + H)<sup>+</sup>

**Composto 105:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,42 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 7,30 (d,  $J=3,54$  Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,56 (d,  $J=3,79$  Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J=7,59$  Hz, 1 H) 8,12 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H) 12,66 (s. l., 1 H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

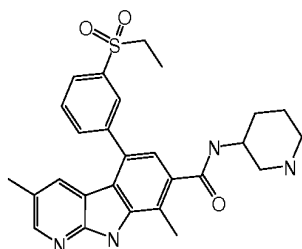
**Composto 106:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,47 (q,  $J=5,56$  Hz,

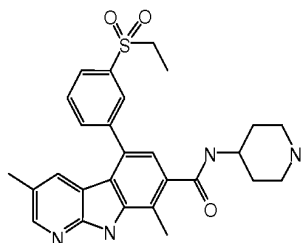
2 H) 3,75 (t,  $J=5,68$  Hz, 2 H) 4,11 (q,  $J=9,52$  Hz, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,91 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,49 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 12,10 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  534 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Composto 107:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



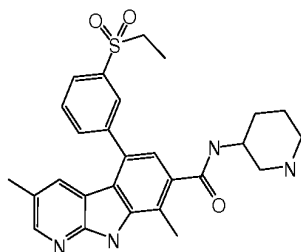
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,96 - 1,88 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 3,22 (m, 1 H) 3,42 (m, 3 H) 4,16 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 2H) 8,11 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,32 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,51 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,58 - 8,74 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Composto 108:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,60 - 1,77 (m, 2 H) 2,05 - 2,03 (m, 2H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,04 (q,  $J=9,85$  Hz, 2 H) 3,33 - 3,29 (m, 2H) 3,42 (q,  $J=7,49$  Hz, 2 H) 4,10 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,34-8,42 (m, 1H) 8,51 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,60-8,66 (m, 1H) 12,08 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

**Composto 109:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.

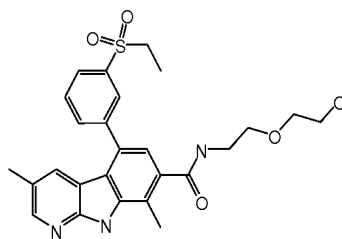


O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,57 -



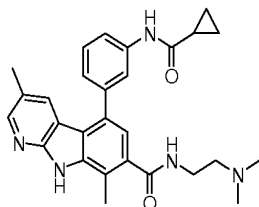
1,69 (m, 2 H) 1,83 - 2,01 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 3,21 (m, 1 H) 3,42 (m, 3 H) 4,17 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,50 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,58 - 8,71 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Composto 110:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida.



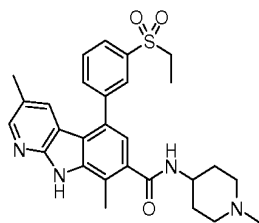
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,37 - 3,58 (m, 11 H) 7,14 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,04 - 8,03 (m, 2H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,41 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 12,08 (s, 1 H) ESI-MS:  $m/z$  496 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Composto 111:** 5-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,84 (m, 4 H) 1,80 (t,  $J=4,93$  Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,87 (d,  $J=4,55$  Hz, 6 H) 3,29 (q,  $J=5,56$  Hz, 2 H) 3,61 (q,  $J=5,64$  Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,27 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,50 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,63 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,58 (t,  $J=5,43$  Hz, 1 H) 9,39 (s. l., 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  469,25; encontrado 470,4 (M+H) $^+$

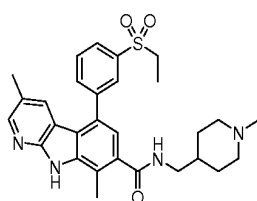
**Composto 112:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN

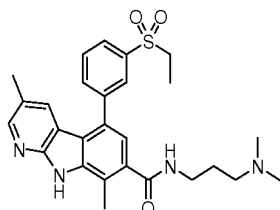
de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,72 - 1,75 (m, 2 H) 1,98 (m, 1 H) 2,10 (d,  $J=14,65$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,77 (d,  $J=4,55$  Hz, 3 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 7,11 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (dd,  $J=14,91, 7,83$  Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,50 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 9,28 (s. l., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  504,22; encontrado 505,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Composto 113:** 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



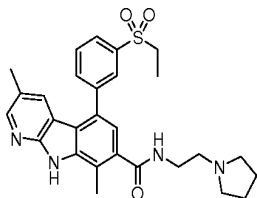
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,38 (d,  $J=10,86$  Hz, 2 H) 1,78 (s. l., 1 H) 1,91 (d,  $J=13,39$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,75 (d,  $J=4,80$  Hz, 3 H) 2,86 - 2,97 (m, 2 H) 3,20 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 4 H) 7,14 (s, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (dd,  $J=10,61, 8,59$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,50 (q,  $J=6,06$  Hz, 1 H) 9,18 (s. l., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  518,24; encontrado 519,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Composto 114:** N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,91 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 6 H) 3,13 (dt,  $J=10,36, 5,18$  Hz, 2 H) 3,34 (q,  $J=6,32$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (t,  $J=9,09$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,53 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H) 9,35 (s. l., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  492,22; encontrado 493,4 (M+H) $^+$

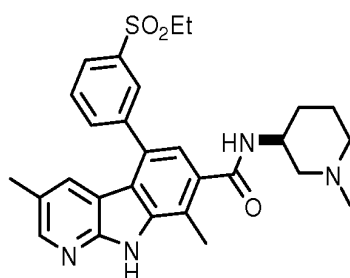
**Composto 115:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN

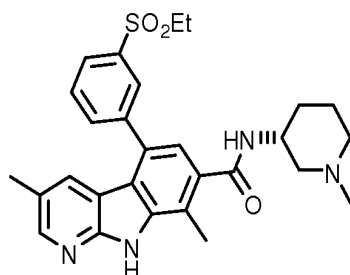
de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,87 (dd,  $J=7,20, 4,93$  Hz, 2 H) 2,03 (t,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,08 (dd,  $J=10,48, 7,45$  Hz, 2 H) 3,36 (q,  $J=5,89$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,63 (td,  $J=12,88, 5,56$  Hz, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (dd,  $J=14,27, 7,71$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,62 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 9,53 (s. l., 1 H) 12,10 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  504,22; encontrado 505,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Composto 116:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



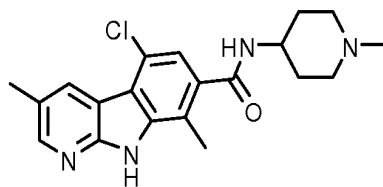
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,20-2,0 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70 - 4,4 (m, 8 H) 7,12 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 8,06 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 8,11 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,62 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  505; encontrado, 505,4.

**Composto 117:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,20 - 2,0 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70-4,40 (m, 8 H) 7,13 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,01$  Hz, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,04 (dd,  $J=17,43, 8,34$  Hz, 2 H) 8,11 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,62 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 12,11 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  505; encontrado, 505,4.

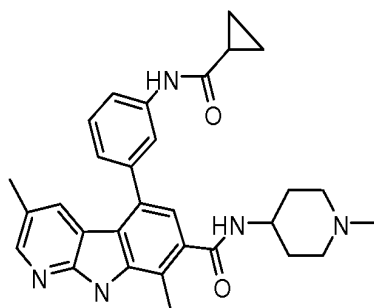
**Composto 118:** 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado de ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico e 1-metilpiperidin-4-amina utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,

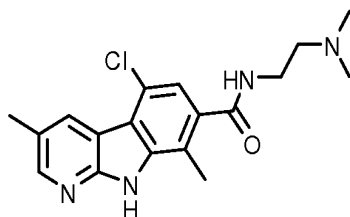
DMSO- $d_6$  com TFD)  $\delta$  ppm 1,70-2,2 (m, 4 H) 2,53 (s. l., 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,74 - 2,82 (m, 3 H) 2,80-4,10 (m, 5 H) 7,29 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $C_{20}H_{18}N_2O_2S$  371; encontrado, 371,4.

**Composto 119:** 5-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



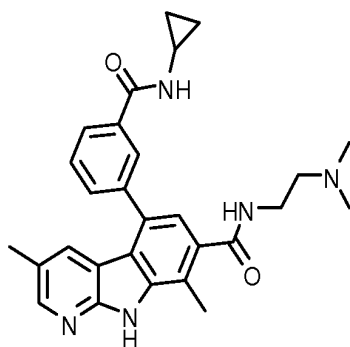
O composto em epígrafe foi sintetizado de 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida e ácido 3-(ciclopropanocarboxamido)fenilborônico utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **83**. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,82 (m, 4 H) 1,53 (qd,  $J=11,66$ , 3,41 Hz, 2 H) 1,79 - 1,82 (m, 3 H) 1,95 (t,  $J=10,86$  Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,74 (d,  $J=11,12$  Hz, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,27 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,49 (t,  $J=7,96$  Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=2,02$  Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 11,92 (s. l., 1 H); [M+H] calc. para  $C_{30}H_{34}N_5O_2$ , 496,3.; encontrado, 496,4.

**Composto 120:** 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado de ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico e N,N-dimetiletano-1,2-diamina utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,20 (s, 6 H) 2,42 (t,  $J=6,69$  Hz, 2 H) 2,49 (s. l., 3 H) 2,55 (s, 3 H) 3,35 (d,  $J=6,57$  Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 8,31 (t,  $J=5,56$  Hz, 1 H) 8,40 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 12,14 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$  345; encontrado, 345,4.

**Composto 121:** 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida

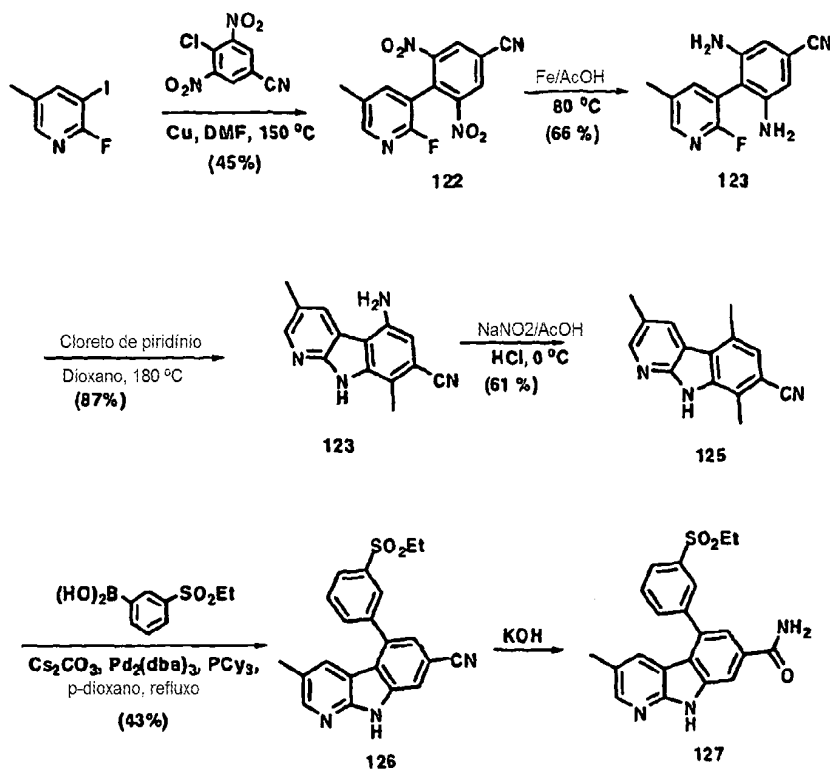


O composto em epígrafe foi sintetizado de 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-



carboxamida e ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **83**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,57 (dd,  $J=3,92$ , 2,40 Hz, 2 H) 0,71 (dd,  $J=6,95$ , 2,40 Hz, 2 H) 1,23 (s, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,87 (d,  $J=5,05$  Hz, 6 H) 3,29 (q,  $J=5,98$  Hz, 2 H) 3,61 (q,  $J=6,15$  Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,66 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H) 8,59 (d,  $J=4,55$  Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  470; encontrado, 470,4.

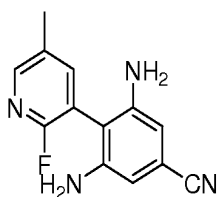
**Composto 122:** 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzonitrilo



4-Cloro-3,5-dinitro-benzonitrilo (200 mg, 0,88 mmol), 2-fluoro-3-iodo-5-picolina (208 mg, 0,88 mmol) e cobre (pó de

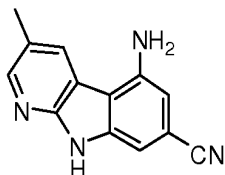
45  $\mu\text{m}$ , 168 mg, 2,6 mmol) foram combinados em DMF (2 mL) num tubo selado purgado com azoto. A reacção foi aquecida a 150 °C durante 30 min no microondas. A reacção foi diluída com acetona e os sólidos foram removidos por filtração. A solução foi concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel (80%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos) deu 119 mg (45%) do composto em epígrafe como um sólido muito ligeiramente amarelo, que foi lento a cristalizar. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (s, 2H), 8,16 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz), 7,42 (dd, 1H,  $J = 8,8, 2,0$  Hz), 2,38 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_4$ , 303; encontrado 303.

**Composto 123:** 3,5-Diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo



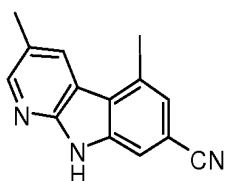
O Composto **122** (119 mg, 0,39 mmol) foi agitado em AcOH (3 mL) com  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL) e agitado a 76 °C. Foi adicionado ferro em pó (malha ~325, 88 mg, 1,56 mmol) e a reacção agitada durante 4 h. A solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com AcOEt (30 mL) e tornada básica com  $\text{NaHCO}_3$  sat. O material foi então filtrado através de Celite e os orgânicos foram separados, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados *in vacuo* para dar 148 mg (66%) do composto em epígrafe como um óleo castanho. MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_4$ , 243; encontrado 243.

**Composto 124:** 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carbonitrilo



O Composto **123** (148 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) com cloreto de piridínio (80 mg) e a solução foi aquecida a 180 °C no microondas durante 15 minutos. A solução foi concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash (20% de acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) deu 118 mg (87%) do composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado. MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>, 223; encontrado 223.

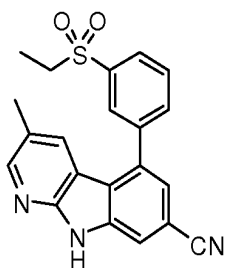
**Composto 125:** 5-Iodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carbonitrilo



O Composto **124** (118 mg, 0,53 mmol) foi dissolvido em AcOH (2 mL) com H<sub>2</sub>O (1 mL) e a solução agitada a 0 °C. Foi adicionado HCl concentrado (120 µL) em H<sub>2</sub>O (120 mL) e a reacção agitada durante 5 min Foi adicionado, gota a gota, nitrito de sódio (54 mg, 0,78 mmol) em H<sub>2</sub>O (120 µL), e a solução vermelha agitada durante 10 min Foi adicionada, gota a gota, uma solução de iodo

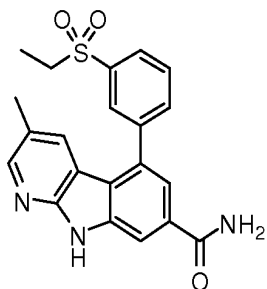
(10 mg) e iodeto de potássio (129 mg, 0,78 mmol) em H<sub>2</sub>O (300 µL), e a solução espumosa castanha agitada durante 30 min a 0 °C e, em seguida, 30 min enquanto se aquecia até à t.a. A reacção foi diluída com H<sub>2</sub>O (5 mL) e extraída com CHCl<sub>3</sub>. Os orgânicos foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel deu 108 mg (61%) do composto em epígrafe como um sólido muito ligeiramente amarelo. MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>, 334; encontrado 334.

**Composto 126:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indole-7-carbonitrilo



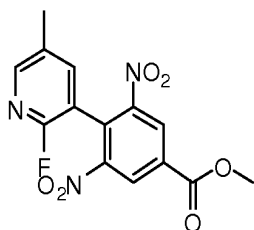
O composto em epígrafe foi preparado com 43% de rendimento a partir do Composto 125 de acordo com o processo delineado na preparação do composto **81**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,89-7,98 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,35 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 376; encontrado 376.

**Composto 127:** Amida do ácido 5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indole-7-carboxílico



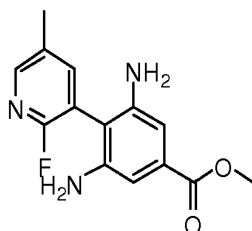
O Composto **126** (30 mg, 0,08 mmol) foi agitado em dioxano (2 mL) à t.a. Foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (25 mg, 0,44 mmol) em solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30% (1 mL) e a reacção foi agitada durante 18 h. A solução foi neutralizada com HCl 1 N e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel (5 a 8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> deu 14,8 mg (47%) do composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,88 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 394; encontrado 394.

**Composto 128:** Éster metílico do ácido 4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzóico



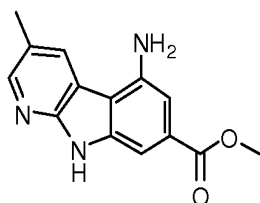
O composto em epígrafe foi preparado de éster metílico do ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzóico com 94% de rendimento de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto 122. MS (ES) [m+H] calc. para  $C_{14}H_{10}FN_3O_6$ , 336; encontrado 336.

**Composto 129:** Éster metílico do ácido 3,5-diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzóico



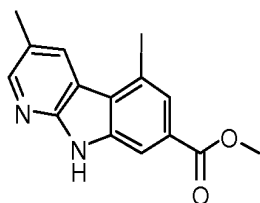
O Composto **128** (2,02, 6,03 mmol) foi agitado em MeOH (150 mL) com Pd a 10%/C (200 mg) sob um balão de hidrogénio durante 1,5 h. A reacção foi filtrada através de Celite e concentrada para dar 1,64 g (99%) do composto em epígrafe como um sólido castanho. MS (ES) [m+H] calc. para  $C_{14}H_{14}FN_3O_2$ , 276; encontrado 276.

**Composto 130:** Éster metílico do ácido 5-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indole-7-carboxílico



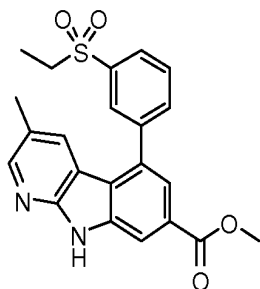
O composto em epígrafe foi preparado com 88% de rendimento a partir do exemplo do Composto **128** de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **124**. MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 256; encontrado 256.

**Composto 131:** Éster metílico do ácido 5-iodo-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indole-7-carboxílico



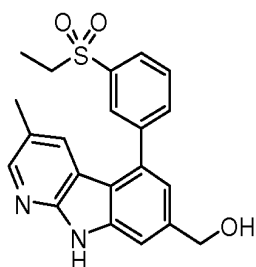
O composto em epígrafe foi preparado com 69% de rendimento a partir do Composto **130** de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **125**. MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 367; encontrado 367.

**Composto 132:** Éster metílico do ácido 5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado com 65% de rendimento a partir do Composto **131** de acordo com o processo delineado na preparação do composto **81**. MS (ES) [m+H] calc. para  $C_{22}H_{20}N_2O_4S$ , 409; encontrado 409.

**Composto 133:** [5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanol

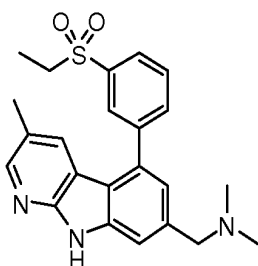


A redução do Composto **132** com LAH proporcionou o composto em epígrafe. RMN de  $^1H$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J=7,45$  Hz, 5 H) 2,40 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 7,74 (d,  $J=0,51$  Hz, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (ddd,  $J=7,71, 1,39, 1,26$  Hz, 2 H) 8,11 (d,  $J=7,07$  Hz, 1 H) 8,22 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H)



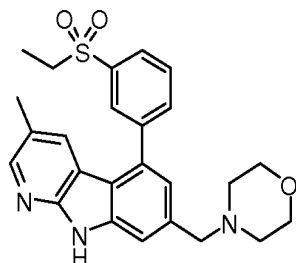
8,27 (s. 1., 1 H) [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 381; encontrado, 381.

**Composto 134:** [5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina



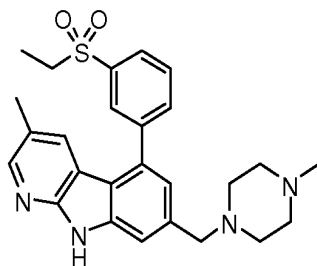
Foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (18  $\mu$ L, 0,24 mmol) a uma solução do Composto **133** (46 mg, 0,12 mmol) e diisopropiletilamina (43  $\mu$ L, 0,25 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C. Depois de agitar durante 3 h, foi adicionada dimetilamina (2 M, 1 mL, 2 mmol) e a reacção foi agitada durante 16 h. A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC prep. para dar 32 mg (65%) do composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,36 (s 1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,33 (q, 2H, J = 7,2Hz), 2,94 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 408; encontrado 408.

**Composto 135:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **133** e de morfolina de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **134**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s 1, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,97 (s, 1H), 7,90 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado 450.

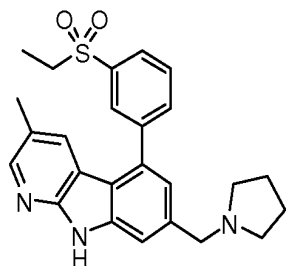
**Composto 136:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **133** e de morfolina de acordo com o processo delineado para a preparação

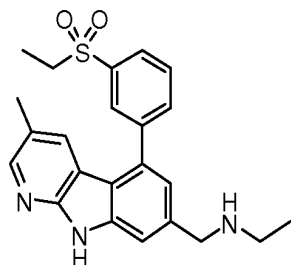
do Composto **134**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,90 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,26-3,40 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 463; encontrado 463.

**Composto 137:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indole



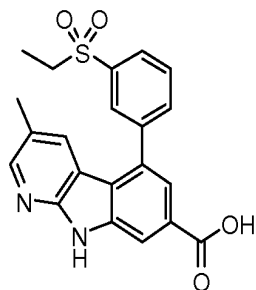
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **133** e morfolina de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **134**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,96 (s, 1H), 7,91 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,87 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,20-3,36 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 434; encontrado 434.

**Composto 138:** [5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-ilmetil]-etil-amina



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **133** e morfolina de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **134**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,97 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,84 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,34 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,99-3,07 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,20-1,29 (m, 6H). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 408; encontrado 408.

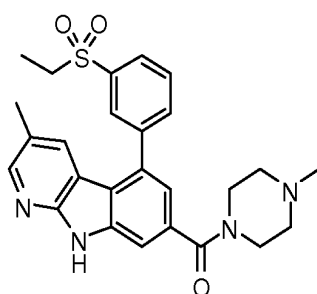
**Composto 139:** Ácido 5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indole-7-carboxílico



O Composto **132** (260 mg, 0,64 mmol) foi agitado com NaOH 1 N (1 mL) em MeOH (2 mL) a 60 °C durante 2 h. A reacção foi deixada

arrefecer e foi acidificada com HCl 1 N e extraída com CHCl<sub>3</sub>. Os orgânicos foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados para dar 228 mg (90%) do composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,31 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 395; encontrado 395.

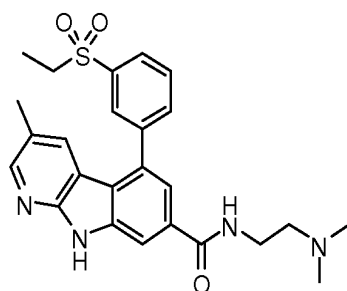
**Composto 140:** [5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



O Composto **139** (40 mg, 0,1 mmol) e HOBT (17 mg, 0,11 mmol) foram agitados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à t.a. Foram adicionados EDC (29 mg, 0,15 mmol) e 1-metilpiperazina (45 mL, 0,4 mmol) e a reação agitada durante 3 h. Os orgânicos foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados *in vacuo*. A purificação por HPLC prep. deu 32 mg (67%) do composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87-7,95 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,39-3,62 (m, 4H), 3,31 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,16-3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,29

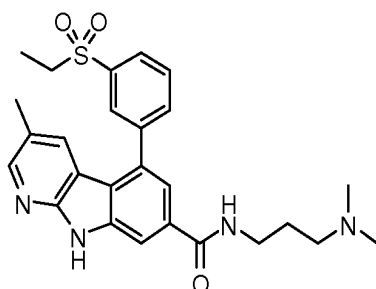
(t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ , 477; encontrado 477.

**Composto 141:** (2-Dimetilamino-etil)-amida do ácido 5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



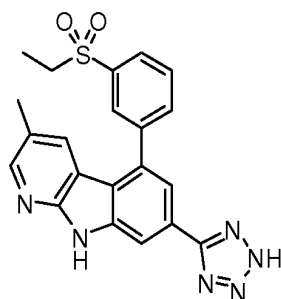
O composto em epígrafe foi preparado com 65% de rendimento de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **140**. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,38 (s 1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,91 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,42 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 3,34 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,01 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $C_{25}H_{28}N_4O_3S$ , 465; encontrado 465.

**Composto 142:** (3-Dimetilamino-propil)-amida do ácido 5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado com 63% de rendimento de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **140**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (s 1, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,88-7,96 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 3,56 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 478; encontrado 478.

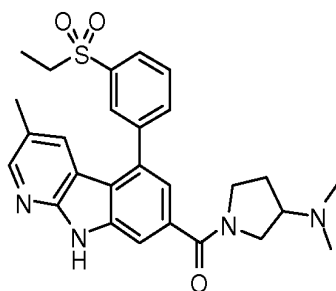
**Composto 143:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indole



O Composto **126** (14 mg, 0,037 mmol), azida de sódio (9,7 mg, 0,15 mmol) e cloreto de amônio (8,0 mg, 0,15 mmol) foram

combinados em DMF (1 mL) e aquecidos a 158 °C no microondas durante 1 h. A purificação por HPLC prep. deu 12 mg (77%) do composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 7,94 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,44 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , 419; encontrado 419.

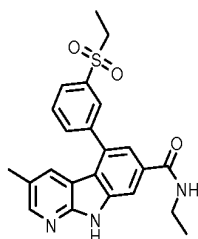
**Composto 144:** (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona



O composto em epígrafe foi preparado com 71% de rendimento de acordo com o processo delineado para a preparação do Composto **140**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s 1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,90 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,71-4,16 (m, 5H), 3,32 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,85-3,05 (m, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 491; encontrado 491.

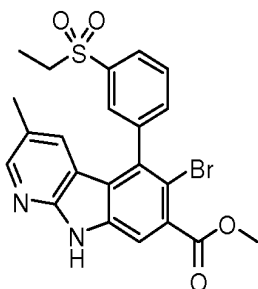


**Composto 145:** N-etil-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **140**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,28 (dt,  $J=10,29, 7,23$  Hz, 7 H) 2,37 (s, 3 H) 3,32 - 3,36 (m, 2 H) 3,48 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,71 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,91 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=7,70, 1,39, 1,26$  Hz, 1 H) 8,11 - 8,14 (m, 1 H) 8,12 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422; encontrado, 422.

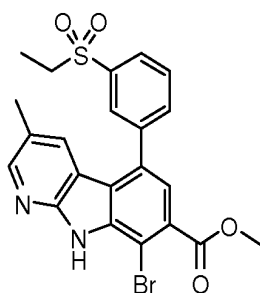
**Composto 146:** Éster metílico do ácido 6-bromo-5-(3-etanossulfonyl-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



Foi adicionada *N*-bromossuccinimida (59 mg, 0,33 mmol) a uma solução do Composto **132** (128 mg, 0,31 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) à t.a. A reação foi agitada durante 18 h a 30 °C e foi, em

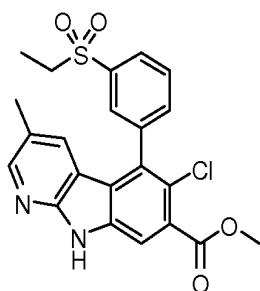
seguida, concentrada *in vacuo*. A purificação por HPLC prep. deu 36 mg (24%) do composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,28 (s 1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,72 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,08 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,22 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 487, 489; encontrado 487, 489.

**Composto 147:** Éster metílico do ácido 8-bromo-5-(3-etanossulfonyl-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



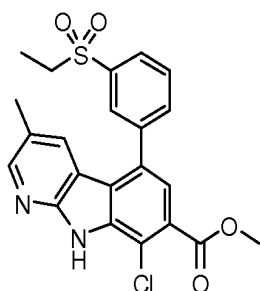
O composto em epígrafe foi isolado com 8% de rendimento da reacção acima para a preparação do Composto **146**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,32 (s 1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,20 (m, 3H), 7,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,79-7,88 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,22 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,49 (s, 3H), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES) [m+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 487, 489; encontrado 487, 489.

**Composto 148:** Éster metílico do ácido 6-cloro-5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



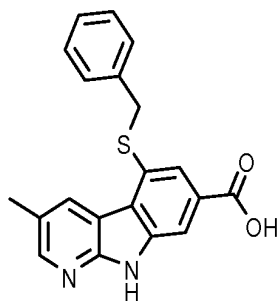
Foi adicionada *N*-clorossuccinimida (79 mg, 0,59 mmol) a uma solução de Composto **132** (220 mg, 0,54 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) com AcOH (1 mL) à t.a. A reacção foi agitada durante 18 h a 32 °C e foi, em seguida, concentrada *in vacuo*. A purificação por HPLC prep. deu 88 mg (37%) do composto em epígrafe como um sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,20 (s 1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 443, 445; encontrado 443, 445.

**Composto 149:** Éster metílico do ácido 8-cloro-5-(3-etanossulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



O composto em epígrafe foi isolado com 5% de rendimento da reacção acima para a preparação do Composto **146**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11-8,26 (m, 3H), 7,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,80-7,88 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,23 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,50 (s, 3H), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 443, 445; encontrado 443, 445.

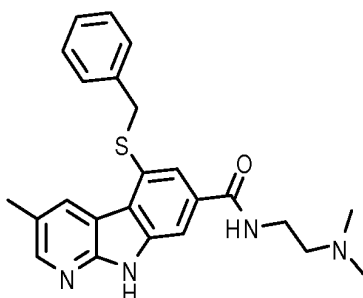
**Composto 150:** ácido 5-(benziltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxílico



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto 21. RMN

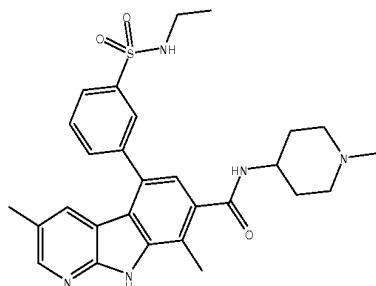
de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD  $\delta$  ppm 2,52 (s, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 3 H) 7,34 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,75 (s. l., 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 349; encontrado, 349.

**Composto 151:** 5-(benziltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



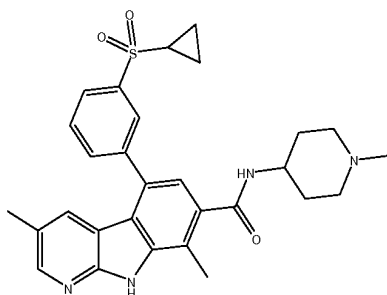
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **150** utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **140**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H) 3,02 (s, 6 H) 3,43 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 3,82 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 4,42 (s, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 3 H) 7,31 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,82 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ , 419; encontrado, 419.

**Composto 152:** 5-(3-(N-etilsulfamoil)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,04 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,81 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 3,62 (m, 1, 2 H) 3,22 (m, 2 H) 3,01 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,36 (m, 5 H) 1,93 (m, 2 H) 1,11 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 520; encontrado, 520.

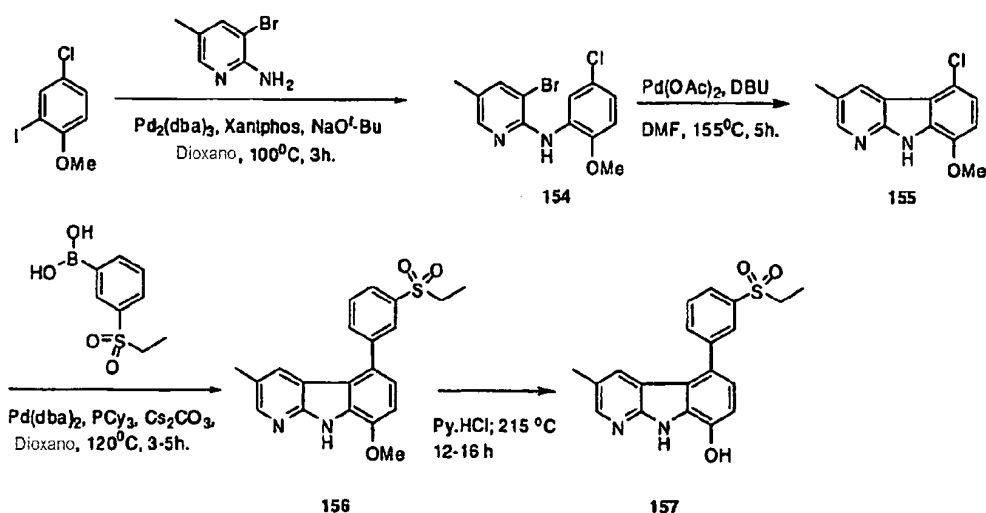
**Composto 153:** 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. RMN

de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,32 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,11 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 3,74 (m, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 3,65 (m, 2 H) 3,22 (m, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,36 (m, 5 H) 1,93 (m, 2 H) 1,28 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 517; encontrado, 517.

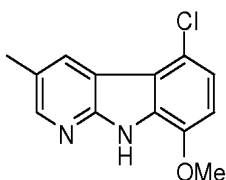
**Composto 154:** 3-bromo-N-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-2-amina



Num balão de fundo redondo de 50 mL seco na estufa foram sequencialmente adicionados 4-cloro-2-iodo-1-metoxibenzeno (1,13 g, 4,2 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (945 mg, 5,05 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (192 mg, 0,21 mmol), xantphos (146 mg, 0,06 mmol) e  $\text{Na}^t\text{BuO}$  (605 mg, 6,3 mmol) à temperatura ambiente. Os materiais sólidos foram mantidos sob vácuo durante 5 min e, em seguida, novamente enchedos com azoto. Este processo foi repetido três vezes antes de adicionar dioxano seco, desarejado (10 mL). A mistura heterogénea foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min e, em seguida, a 100 °C durante 1 h. Finalmente, após conclusão da reacção, esta foi diluída com éter

e filtrada através de uma pequena almofada de sílica gel com várias lavagens. Todas as lavagens e filtrados concentrados em vácuo e o resíduo em bruto foi ainda purificado por cromatografia flash para proporcionar o composto em epígrafe (1,16 g, 84%).

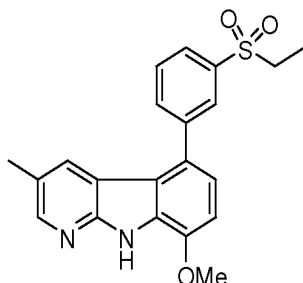
**Composto 155:** 5-cloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indole



A uma solução, mantida sob agitação, de Composto **154** (1,0 g, 3,05 mmol) em DMF anidra e desarejada (10 mL), foram adicionados Pd(OAc)<sub>2</sub> (69 mg, 3,1 mmol) e DBU (1,37 mL, 9,15 mmol), sob azoto. Depois de ter sido agitada durante 6 h a 155 °C a reacção foi desactivada por adição de água (20 mL). Os precipitados sólidos foram filtrados e lavados exaustivamente com água. O resíduo foi seco sob vácuo e purificado por cromatografia flash para fornecer o composto em epígrafe (488 mg, 65%).

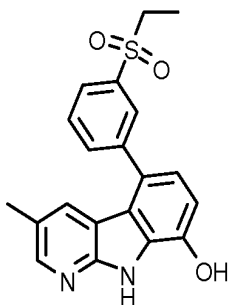


**Composto 156:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole:



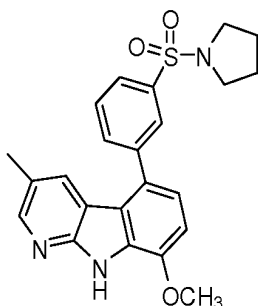
A uma solução, mantida sob agitação, de Composto **155** (400 mg, 1,62 mmol) e ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (694 mg, 3,24 mmol) em dioxano anidro e desarejado (8 mL), foram adicionados Pd(dba)<sub>2</sub> (140 mg, 0,24 mmol), PCy<sub>3</sub> (0,68 mL, solução a 20% em peso em tolueno, 0,49 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 g, 4,05 mmol), sob azoto. Depois de ter sido agitada durante 6 h sob refluxo (temperatura do banho de óleo, 125 °C) a reacção foi diluída com AcOEt e filtrada através de uma pequena almofada de celite. O resíduo foi lavado exaustivamente com AcOEt e 10% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Todas as lavagens e filtrados foram concentrados em vácuo e o resíduo em bruto foi triturado com éter e, em seguida, com MeOH. A massa em bruto foi seca sob vácuo para dar o composto em epígrafe (493 mg, 80%) que foi utilizado directamente no passo seguinte sem mais purificação.

**Composto 157:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



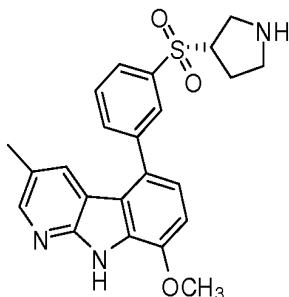
O Composto **156** (450 mg, 1,18 mmol) e cloridrato de piridina (2,73 g, 23,6 mmol) foram colocados num tubo selado e aquecidos a 215 °C durante 12 h. A massa preta foi dissolvida em água e extraída duas vezes com 5 % de EtOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados e a massa residual foi purificada por cromatografia flash para proporcionar o composto em epígrafe (259 mg, 60%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,40 (q, *J*=7,49 Hz, 2 H) 6,97 (s, 2 H) 7,54 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 7,83 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 2 H) 8,06 (t, *J*=1,64 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 11,73 (s, 1 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 367; encontrado, 367,1.

**Composto 158:** 8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,72 - 1,68 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 3,23 -3,19 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,07 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H) 7,15 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 7,47 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,83 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 3 H) 8,26 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,03 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422,2; encontrado, 422,3.

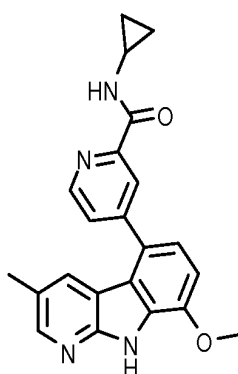
**Composto 159:** (R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

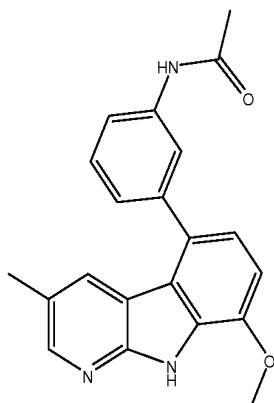
Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,74 - 2,87 (m, 2 H) 3,03 (dd,  $J=8,0, 8,1$ , Hz, 1 H) 3,11 (dd,  $J=5,31, 8,0$  Hz, 1 H) 3,17 (d,  $J=5,31$  Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 7,09 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H) 7,15 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,97 (d,  $J=7,96$  Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 8,07 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,26 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 12,04 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422,2; encontrado, 422,3.

**Composto 160:** N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida



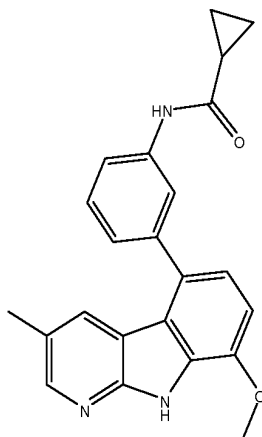
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0,74 (s. l., 2 H) 0,88 (d,  $J=9,35$  Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 7,22 (s, 2 H) 7,82 (s. l., 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,26 (s. l., 1 H) 8,36 (s. l., 1 H) 8,76 (s. l., 1 H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ , 373; encontrado, 373.

**Composto 161:** N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida



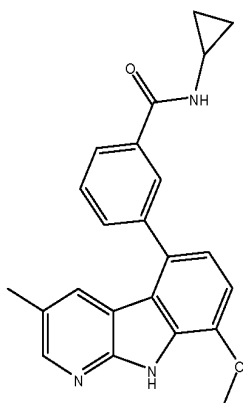
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,24 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,52 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,22 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,18 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ , 346; encontrado, 346.

**Composto 162:** N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



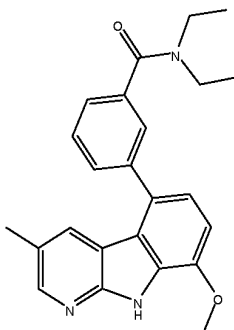
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,27 (m, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 1,80 (m, 1 H) 0,95 (m, 2 H) 0,88 (m, 2 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ , 372; encontrado, 372.

**Composto 163:** N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,26 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,91 (m, 2 H) 7,77 (m, 1 H) 7,66 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 2,80 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 0,82 (m, 2 H) 0,66 (m, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ , 372; encontrado, 372.

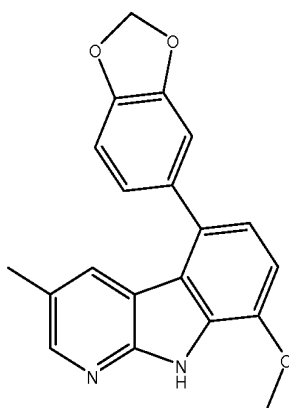
**Composto 164:** N,N-dietil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,26 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,91 (m, 2 H) 7,77 (m, 1 H) 7,66 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 3,99 (q,  $J = 7,52$  Hz 1 H) 2,38 (s, 3 H) 1,35 (t,  $J = 7,52$  Hz, 6 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 387; encontrado, 387,2

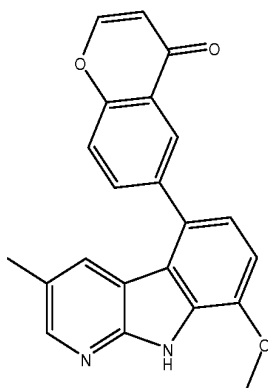
**Composto 165:** 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (s, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,18 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,04 (m, 4 H) 6,10 (s, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ , 333; encontrado, 333.

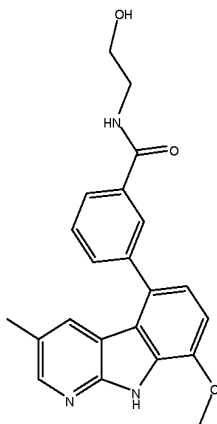


**Composto 166:** 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-cromen-4-ona



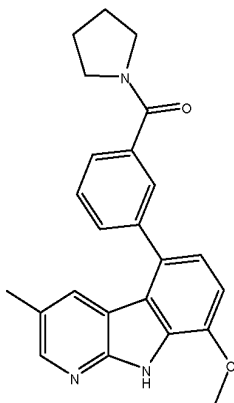
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H) 8,29 (m, 2 H) 8,07 (m, 2 H) 7,84 (d,  $J = 8,84$  Hz, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 6,48 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H) 4,15 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ , 357; encontrado, 357.

**Composto 167:** N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



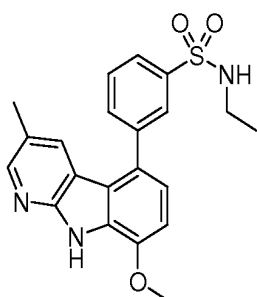
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H) 8,12 (m, 2 H) 8,00 (m, 1 H) 7,72 (m, 1 H) 7,70 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 3,75 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,56 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 2,43 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ , 376; encontrado, 376.

**Composto 168:** (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,27 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,70 (m, 4 H) 7,26 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 3,64 (t,  $J = 6,84$  Hz, 2 H) 3,58 (t,  $J = 6,84$  Hz, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 1,95 (m, 4 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ , 376; encontrado, 376.

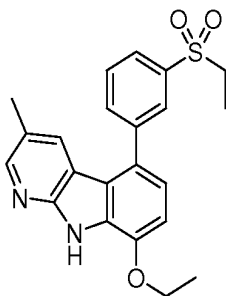
**Composto 169:** N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

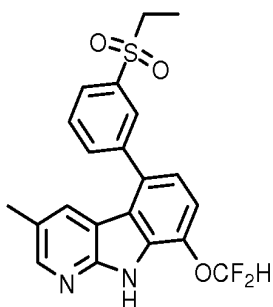
Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,00 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,86 (dd,  $J=7,33, 5,81$  Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 7,07 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,69 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H) 7,79 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,89 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,00 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,26 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,06 (s, 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  395,13; encontrado 396,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Composto 170:** 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



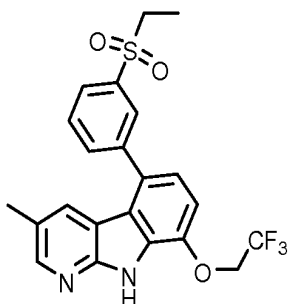
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,48 (t,  $J=6,95$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,49$  Hz, 2 H) 4,31 (q,  $J=7,24$  Hz, 2 H) 7,07 - 7,11 (m, 1 H) 7,09 (d,  $J=6,32$  Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,97 (dd,  $J=3,41, 1,64$  Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s. l., 1 H) 12,03 (s. l., 1 H); ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  394,14; encontrado 395,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Composto 171:** 8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (d,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,17 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,40 (t,  $J=73,6$  Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,0-8,1 (m, 2 H) 8,11 (t,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,33 (s. l., 1 H) 12,36 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  417; encontrado, 417,3.

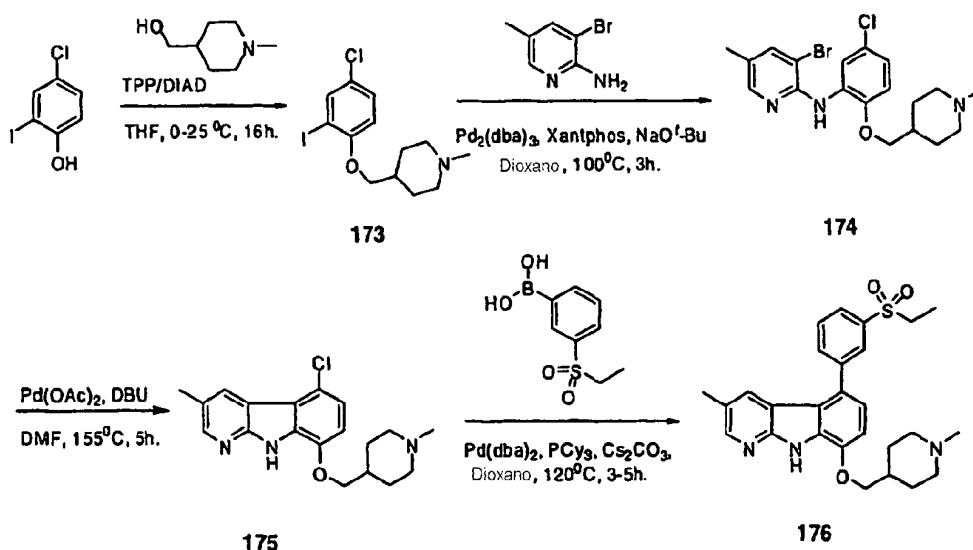
**Composto 172:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do

Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 5,03 (q,  $J=9,01$  Hz, 2 H) 7,13 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,54 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 (td,  $J=8,72, 1,26$  Hz, 2 H) 8,09 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,23 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  449; encontrado, 449,3.

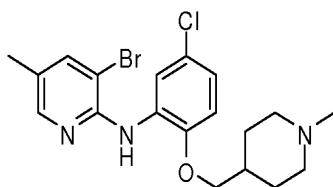
**Composto 173:** 4-((4-cloro-2-iodofenoxi)metil)-1-metilpiperidina



A uma solução, mantida sob agitação, de 4-cloro-2-iodofenol (1,72 g, 6,75 mmol) em THF anidro (10,0 mL) foram sequencialmente adicionados (1-metilpiperidin-4-il)metanol (1,31 g, 10,14 mmol) e trifenilfosfina (2,66 g, 10,14 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (1,96 mL, 10,14 mmol) de um modo. Depois da adição ter sido concluída, a agitação continuou durante mais 0,5 h a 0 °C e, em seguida,

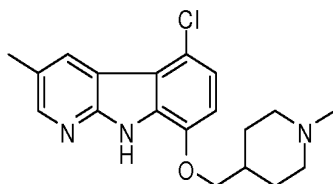
durante 12 h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, proporcionando o Composto **173** (1,85 g, 75%).

**Composto 174:** 3-bromo-N-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina



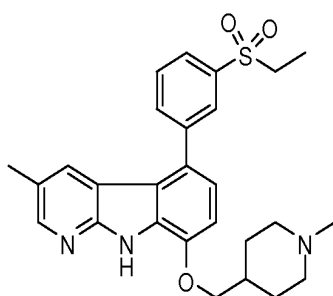
Num balão de fundo redondo de 50 mL seco na estufa foram sequencialmente adicionados Composto 173 (620 mg, 1,69 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (381 mg, 2,03 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (77 mg, 0,08 mmol), xantphos (59 mg, 0,10 mmol) e Na<sup>t</sup>BuO (244 mg, 2,53 mmol) à temperatura ambiente. Os materiais sólidos foram mantidos sob vácuo durante 5 min e, em seguida, novamente enchidos com azoto. Este processo foi repetido três vezes antes de se adicionar dioxano seco, desarejado (8 mL). A mistura heterogênea foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min e, em seguida, a 100 °C durante 2 h. Finalmente, após conclusão da reação, esta foi diluída com AcOEt e filtrada através de uma pequena almofada de sílica gel com várias lavagens. Todas as lavagens e filtrados foram concentrados em vácuo e o resíduo em bruto foi ainda purificado por cromatografia flash para proporcionar o Composto **174** puro (574 mg, 80%).

**Composto 175:** 5-cloro-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



A uma solução, mantida sob agitação, de Composto **174** (450 mg, 1,06 mmol) em DMF anidra e desarejada (3 mL) foram adicionados  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (59 mg, 0,26 mmol) e DBU (0,48 mL, 3,18 mmol), sob azoto. Depois de ter sido agitada durante 6 h. a 155 °C, a reacção foi desactivada por adição de água (5 mL). Os precipitados sólidos foram filtrados e lavados exaustivamente com água. O resíduo foi seco sob vácuo e purificado por cromatografia flash para fornecer o Composto **175** (237 mg, 65%).

**Composto 176:** 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole

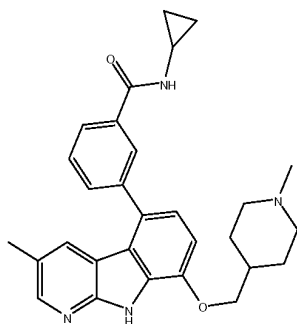


A uma solução, mantida sob agitação, de Composto **175** (170 mg, 0,49 mmol) e ácido 3-(etilsulfonyl)fenilborónico (265 mg, 1,24 mmol) em dioxano anidro e desarejado (5 mL) foram adicionados  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (70 mg, 0,12 mmol),  $\text{PCy}_3$  (0,34 mL, solução a



20% em peso em tolueno, 0,24 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (479 mg, 1,47 mmol), sob azoto. Depois de ter sido agitada durante 6 h sob refluxo (temperatura do banho de óleo, 125 °C) a reacção foi diluída com AcOEt e filtrada através de uma pequena almofada de celite. O resíduo foi lavado exaustivamente com AcOEt e 10% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Todas as lavagens e filtrados foram concentrados em vácuo e o resíduo em bruto foi triturado com éter e, em seguida, com MeOH e depois purificado através de HPLC preparativa para dar o Composto **176** (176 mg, 75%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H) 2,18 (s. l., 1 H) 2,13 - 2,20 (m, 1 H) 2,23 - 2,31 (m, 5 H) 2,82 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,39 (q, J=7,34 Hz, 2 H) 3,54 (d, J=10,60 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=6,52 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,74 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,66 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=7,66 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 11,83 (s. l., 1 H), [M+H] calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 478,2; encontrado, 478,4; [M+H+TFA] calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S, 592,2; encontrado, 592,4.

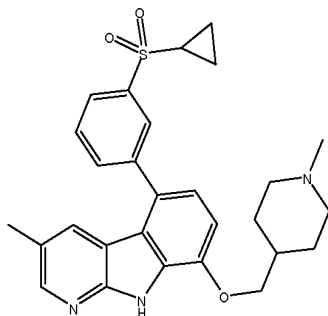
**Composto 177:** N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN

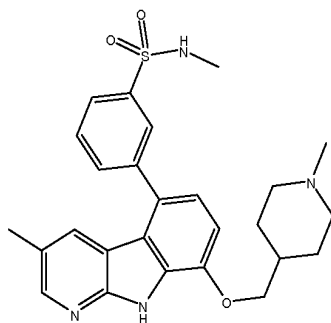
de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,92 (m, 3 H) 7,79 (m, 1 H) 7,67 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,25 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 4,24 (d,  $J = 6,08$  Hz, 2 H) 3,65 (m, 1, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (m, 4 H) 2,38 (m, 6 H) 1,75 (m, 2 H) 0,83 (m, 2 H) 0,66 (m, 2 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ , 469; encontrado, 469.

**Composto 178:** 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



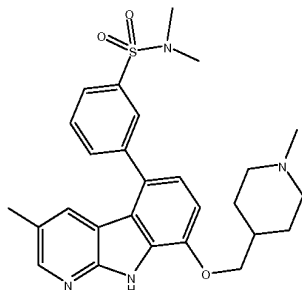
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,65 (m, 1, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,40 (m, 6 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 490; encontrado, 490.

**Composto 179:** N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole-5-il)benzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,65 (m, 1, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,47 (d,  $J = 6,2$  Hz 3 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 479; encontrado, 479,2

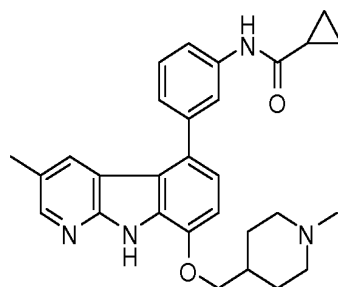
**Composto 180:** N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole-5-il)benzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN

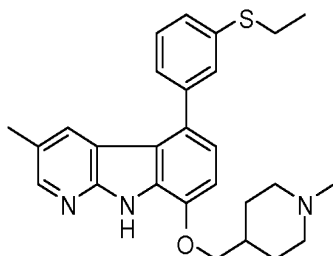
de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,65 (m, 1, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m 2 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 493; encontrado, 493,2

**Composto 181:** N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



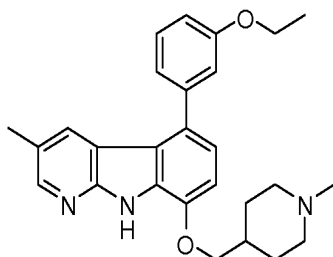
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,78 - 0,80 (m, 4 H) 1,45 - 1,55 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,53 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H) 4,08 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 6,98 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,09 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,46 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,25 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 9,23 (s. l., 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,89 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ , 469,3; encontrado, 469,5; [M+H+TFA] calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ , 583,3; encontrado, 583,5.

**Composto 182:** 5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 1,48 - 1,56 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 2,25 (s. l., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,55$  Hz, 3 H) 3,03 (q,  $J=7,16$  Hz, 4 H) 3,53 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H) 4,08 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 7,00 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,10 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,36 - 7,52 (m 4 H) 7,59 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,41 (s. l., 1 H) 11,95 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OS}$ , 446,2; encontrado, 446,4; [M+H+TFA] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ , 560,2; encontrado, 560,4.

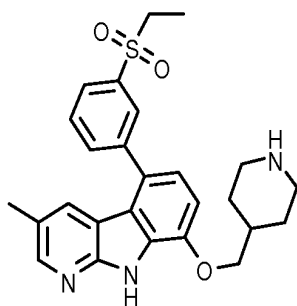
**Composto 183:** 5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN

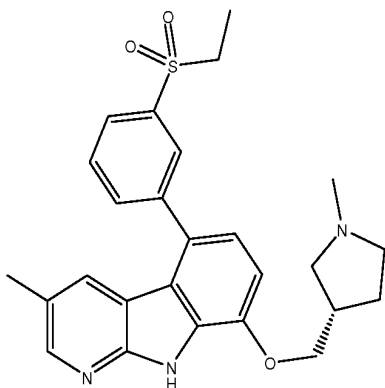
de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,35 (t,  $J=6,95$  Hz, 3 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 2,10 - 2,18 (m, 1 H) 2,25 (s. l., 5 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 3 H) 2,97 - 3,07 (m, 2 H) 3,52 (d,  $J=11,62$  Hz, 2 H) 4,06 - 4,09 (m, 4 H) 6,98 - 7,14 (m, 5 H) 7,44 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,28 (s. l., 1 H) 11,87 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ , 430,2; encontrado, 430,5; [M+H+TFA] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$ , 544,2; encontrado, 544,4.

**Composto 184:** S-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



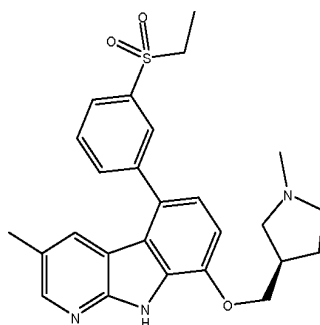
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,71 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H) 2,27-2,40 (m, 6 H) 3,11 (t,  $J=12,25$  Hz, 2 H) 3,51 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H) 4,20 (s. l., 2 H) 7,28 (s. l., 2 H) 7,86 (t,  $J=7,70$  Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 2 H) 8,18 (s. l., 1 H) 8,29 (s. l., 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464; encontrado, 464.

**Composto 185:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



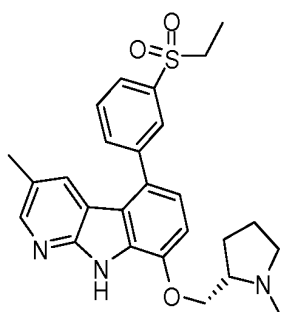
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,31 (s, 1, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 3,91 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 3,07 (s, 3H) 2,6-2,25 (m, 6 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464; encontrado, 464.

**Composto 186:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,31 (s, 1, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 3,91 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 3,07 (s, 3H) 2,6-2,25 (m, 6 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 464; encontrado, 464.

**Composto 187:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole

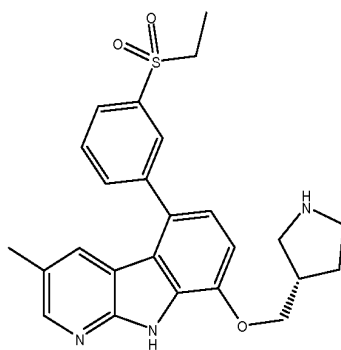


O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do



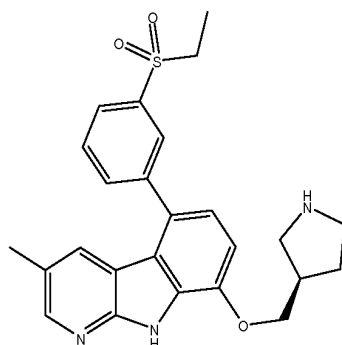
Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,71 - 1,77 (m, 4 H) 2,12 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,78 (s. l., 1 H) 3,03 (m, 1 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,07 (dd,  $J=9,60, 6,32$  Hz, 1 H) 4,28 (dd,  $J=9,85, 5,05$  Hz, 1 H) 7,06 (d,  $J=8,01$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,84 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,98 (t,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 12,06 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464,2.; encontrado, 464,4.

**Composto 188:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



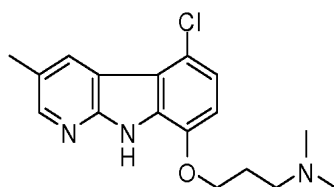
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{Metanol}-d_4$ )  $\delta$  8,29-8,21 (m, 2 H) 8,07 (m, 1 H) 8,00-7,92 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,50-4,12 (m, 4 H) 3,70-3,48 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 2,58 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado, 450.

**Composto 189:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,29-8,21 (m, 2 H) 8,07 (m, 1 H) 8,00-7,92 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,50-4,12 (m, 4 H) 3,70-3,48 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 2,58 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado, 450.

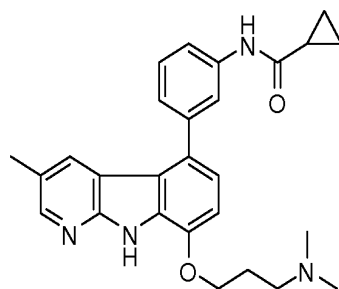
**Composto 190:** 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **175**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,81 (m, 4 H) 1,80 (m, 1 H) 2,22 (dd,  $J=9,98, 5,43$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

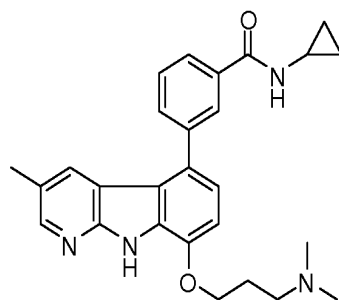
2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 - 3,51 (m, 2 H) 4,28 (t,  $J=5,56$  Hz, 2 H) 6,99 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,10 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,46 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,27 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 9,63 (s. l., 1 H) 10,34 (s, 1 H) 11,90 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{17}H_{20}ClN_3O$ , 317; encontrado, 317,2

**Composto 191:** N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



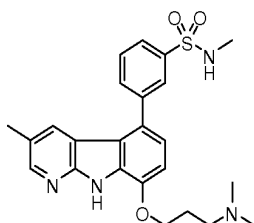
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **190** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,81 (m, 4 H) 1,80 (m, 1 H) 2,22 (dd,  $J=9,98, 5,43$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 - 3,51 (m, 2 H) 4,28 (t,  $J=5,56$  Hz, 2 H) 6,99 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,10 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,46 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,27 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 9,63 (s. l., 1 H) 10,34 (s, 1 H) 11,90 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{27}H_{31}N_4O_2$ , 443,2; encontrado, 443,3.

**Composto 192:** N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **190** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,54 - 0,58 (m, 2 H) 0,66 - 0,73 (m, 2 H) 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t,  $J=5,43$  Hz, 2 H) 7,05 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,60 (s. l., 1 H) 11,93 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ , 443,2; encontrado, 443,3.

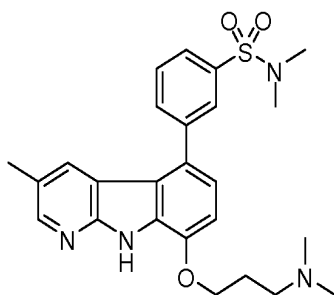
**Composto 193:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-*N*-metilbenzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **190** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t,  $J=5,43$  Hz, 2 H) 7,05 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,60 (s. l., 1 H) 11,93 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 453,2; encontrado, 453,4.

**Composto 194:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **190** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **176**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) (m, 2 H) 2,66 (s, 6 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t,  $J=5,43$  Hz, 2 H) 7,05 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,60 (s. l., 1 H) 11,93 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 467,2; encontrado, 467,2.

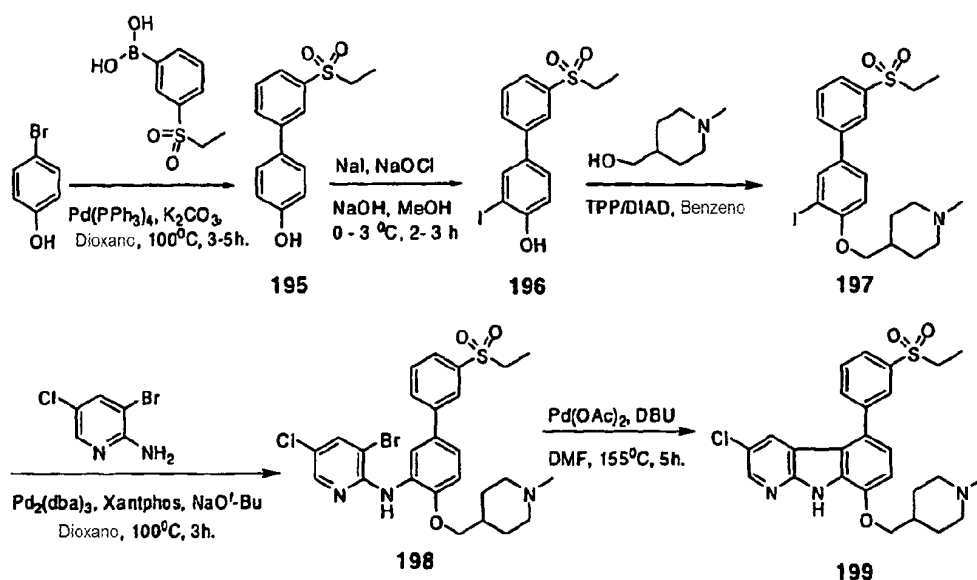
**Composto 195:** 3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-ol

**Composto 196:** 3'-(etilsulfonyl)-3-iodobifenil-4-ol

**Composto 197:** 4-((3'-(etilsulfonyl)-3-iodobifenil-4-iloxi)metil)-1-metilpiperidina

**Composto 198:** 3-bromo-5-cloro-N-(3'-(etilsulfonyl)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)bifenil-3-il)piridin-2-amina

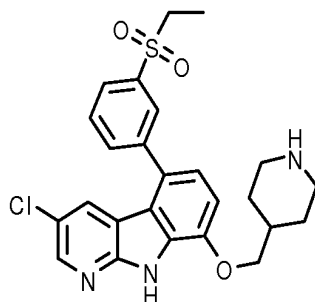
**Composto 199:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,41 (qd, *J*=11,62, 3,03 Hz, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 5 H) 2,19 (s, 3

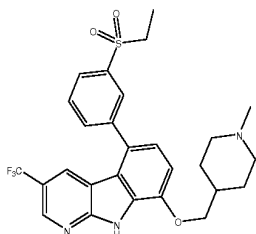
H) 2,84 (d. 1.,  $J=10,86$  Hz, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,49$  Hz, 2 H) 4,09 (d,  $J=6,32$  Hz, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,62 (d,  $J=2,53$  Hz, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 (t,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,45 (d,  $J=2,53$  Hz, 1 H) 12,45 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{26}H_{29}ClN_3O_3S$ , 498,2; encontrado, 498,2; [M+H+TFA] calc. para  $C_{28}H_{30}ClN_3O_5F_3S$ , 612,2; encontrado, 612,1.

**Composto 200:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **199**. RMN de  $^1H$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,32 (t,  $J=7,33$  Hz, 4 H) 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 2,31 (d,  $J=13,89$  Hz, 2 H) 3,11 (td,  $J=12,82, 2,40$  Hz, 2 H) 3,51 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H) 4,19 (d,  $J=6,57$  Hz, 2 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,64 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,95 (ddd,  $J=7,71, 1,39, 1,26$  Hz, 1 H) 8,05 (ddd,  $J=8,08, 1,52, 1,26$  Hz, 1 H) 8,13 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

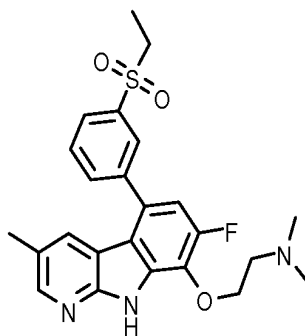
**Composto 201:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **199**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,24 (d,  $J = 6,32$  Hz, 2 H) 3,65 (m, 1, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,14 (m, 1, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 2,38 (m, 1, 3 H) 1,68 (m, 1, 2 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 532; encontrado, 532.

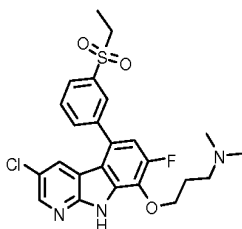


**Composto 203:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **199**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 3,74 (t, 2 H) 4,64 (t,  $J=4,80$  Hz, 2 H) 7,11 (d,  $J=12,63$  Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,98 (dd,  $J=6,82, 2,02$  Hz, 1 H) 8,10 (dd,  $J=7,45, 1,64$  Hz, 1 H) 8,16 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 456; encontrado, 456.

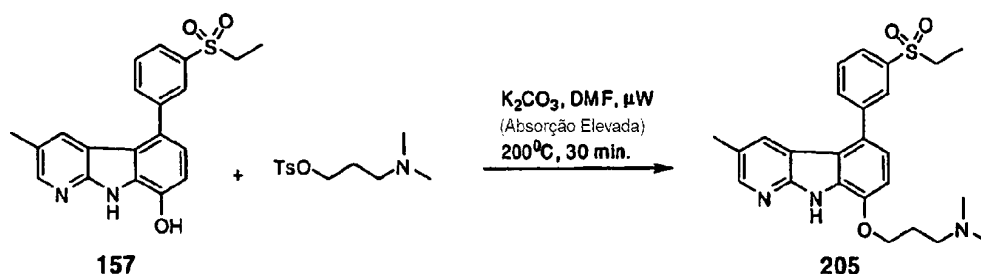
**Composto 204:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **199**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,31 (t,  $J=7,45$  Hz,

3 H) 2,34 (s. 1., 2 H) 3,00 (s, 6 H) 3,54 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H) 4,46 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 7,09 (d,  $J=12,63$  Hz, 1 H) 7,57 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 7,89 (d,  $J=7,07$  Hz, 1 H) 7,97 (d,  $J=9,35$  Hz, 1 H) 8,09 - 8,14 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $C_{24}H_{25}ClFN_3O_3S$ , 490; encontrado, 490.

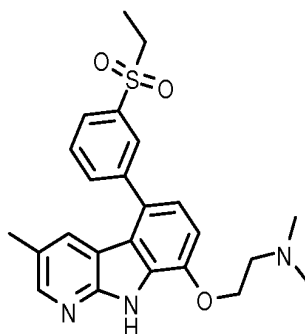
**Composto 205:** 3-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



Um frasquinho para microondas de 5 mL foi carregado com Composto **157** (290 mg, 0,79 mmol), benzenossulfonato de 3-(dimetilamino)propil-4-metilo (224 mg, 0,87 mmol), carbonato de potássio (218 mg, 1,58 mmol) e 2 mL de DMF anidra, sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi aquecida a  $200^\circ C$  durante 30 min no microondas com absorção elevada. A reacção foi desactivada por adição de água e o sólido precipitado foi recolhido por filtração e purificado através de HPLC preparativa para proporcionar o composto em epígrafe (1438 mg, 40%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,99 (qd,  $J=6,61, 6,44$  Hz, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,53 - 2,56 (m, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,25 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 7,05 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,14 (m, 1 H) 7,54 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,98 (t,  $J=6,95$  Hz, 2 H) 8,06 - 8,08 (m, 1

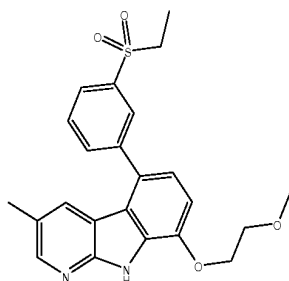
H) 8,27 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,13 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{25}H_{30}N_3O_3S$ , 452,2; encontrado, 452,4.

**Composto 206:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



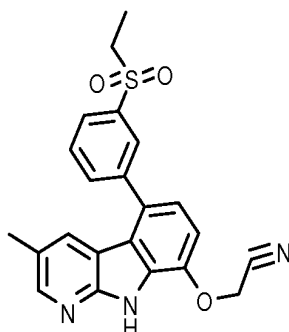
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1H$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,91 (t,  $J=5,31$  Hz, 2 H) 4,34 (t,  $J=5,43$  Hz, 2H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,65 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 7,82 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H) 8,02 (dd,  $J=7,33, 1,52$  Hz, 1 H) 8,15 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,20 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) [M+H] calc. para  $C_{24}H_{27}N_3O_3S$ , 438; encontrado, 438.

**Composto 207:** 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,06 (m 1 H) 7,91 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,44 (m, 2 H) 3,95 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 3,23 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 1,37 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425; encontrado, 425.

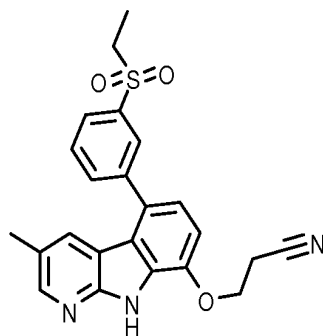
**Composto 208:** 2-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** e 2-bromoacetonitrilo utilizando um processo análogo ao

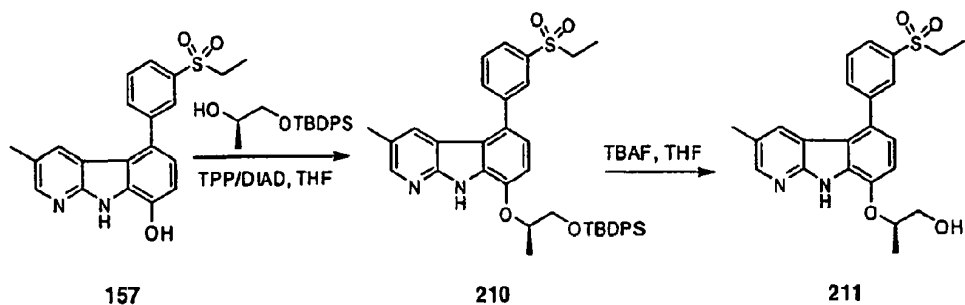
delineado na preparação do Composto 205. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 1,36 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 3,22 (q,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,82 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,91 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,09 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 14,04 (s. l., 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 406; encontrado, 406.

**Composto 209:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-8-iloxi)propanonitrilo



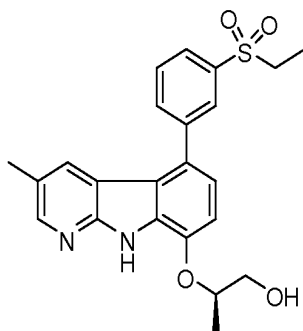
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** e 3-bromopropionitrilo utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto 205. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,28 (d,  $J=14,65$  Hz, 2 H) 1,28 (s, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,10 (t,  $J=6,69$  Hz, 2 H) 5,12 (t,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 7,00 - 7,05 (m, 2 H) 7,53 (dd,  $J=2,02, 0,76$  Hz, 1 H) 7,81 (t,  $J=7,45$  Hz, 1 H) 7,92 (ddd,  $J=7,89, 1,45, 1,26$  Hz, 1 H) 8,02 (dt,  $J=7,83, 1,52$  Hz, 1 H) 8,10 (t,  $J=1,89$  Hz, 1 H) 8,26 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 421; encontrado, 421.

**Composto 210:** (R)-8-(1-terc-butildifenilsililoxi)propan-2-iloxi)-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



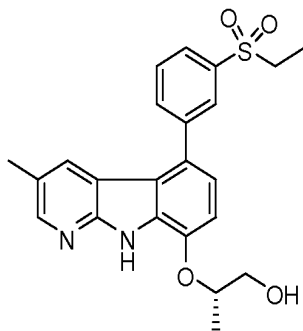
A uma solução, mantida sob agitação, do Composto **157** (75 mg, 0,204 mmol) em THF anidro (3,0 mL), foram sequencialmente adicionados (R)-(terc-butildifenilsililoxi)propan-2-ol (77 mg, 0,245 mmol) e trifenilfosfina (81 mg, 0,31 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (60 µL, 0,31 mmol) de um modo. Depois da adição ter sido concluída, a agitação continuou durante mais 0,5 h a 0 °C e, em seguida, durante 12 h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, proporcionando o composto em epígrafe (108 mg, 80%).

**Composto 211:** (R)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



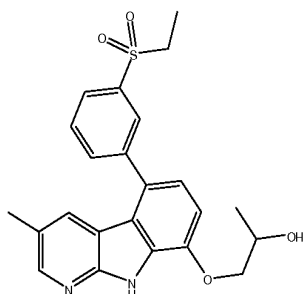
O Composto **210** (100 mg, 0,15 mmol) foi colocado em THF (3 mL) e agitado durante 12 h à temperatura ambiente com TBAF (0,19 mL, 0,19 mmol, solução 1 M em THF). A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com NH<sub>4</sub>Cl aquoso e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O extracto orgânico foi seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado e purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto em epígrafe (50 mg, 73%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H) 1,36 (d, *J*=6,06 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,40 (q, *J*=7,41 Hz, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 4,63 (m, 1 H) 4,90 (t, *J*=6,19 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H) 7,97 - 7,99 (m, 2 H) 8,07 - 8,10 (m, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 11,82 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425,2.; encontrado, 425,3.

**Composto 212:** (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **211**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,36 (d,  $J=6,06$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,40 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 4,63 (m, 1 H) 4,90 (t,  $J=6,19$  Hz, 1 H) 7,07 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,97 - 7,99 (m, 2 H) 8,07 - 8,10 (m, 1 H) 8,27 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,82 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425,2.; encontrado, 425,3.

**Composto 213:** 1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

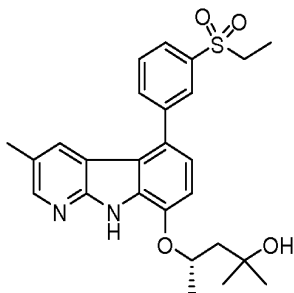


O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do



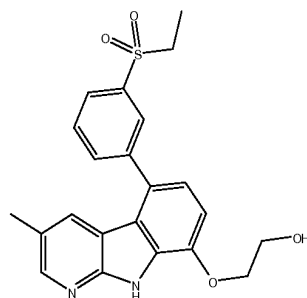
Composto **211**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,87 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 4,31 (m, 2 H) 4,10 (m, 1 H) 3,30 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,40 (d,  $J = 8$  Hz, 3 H) 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425; encontrado, 425.

**Composto 214:** (S)-4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-2-metilpentan-2-ol



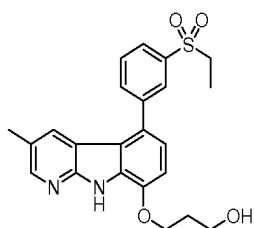
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **211**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,17 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,46 (s, 3H) 1,93 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=6,33$  Hz, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 7,07 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,86 (t,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,00 (dd,  $J=7,71, 1,64$  Hz, 2 H) 8,09 - 8,11 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 11,95 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 467,2; encontrado, 467,3.

**Composto 215:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** e 2-(benziloxi)etanol utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **210** seguida de desbenzilação utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 2 H) 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 4,38 (t, J = 4 Hz, 2 H) 4,08 (t, J = 4 Hz, 2 H) 3,30 (q, J = 7,5 Hz, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 411; encontrado, 411.

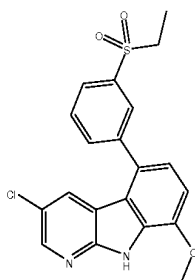
**Composto 216:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **157** e 3-(benziloxi)propan-1-ol utilizando um processo análogo ao

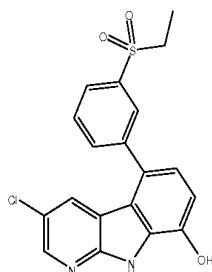
delineado na preparação do Composto **210** seguido de desbenzilação utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,01 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,72 (q, J=5,98 Hz, 2 H) 4,30 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 4,57 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 (s. l., 1 H) 7,98 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); ESI-MS: m/z calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 424,15; encontrado 425,3 (M+H)<sup>+</sup>

**Composto 217:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



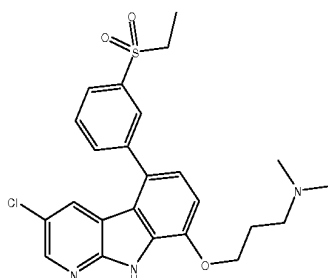
O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do Composto **199**. [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 400; encontrado, 400,2.

**Composto 218:** (3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **217** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **157**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 4,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 472; encontrado, 472.

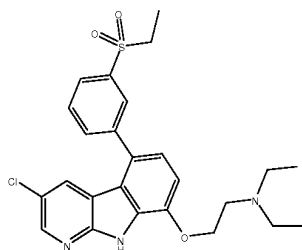
**Composto 219:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

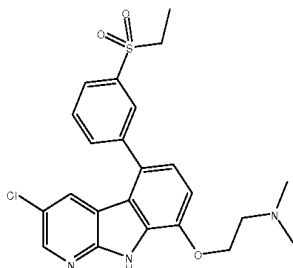
Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 4,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 472; encontrado, 472.

**Composto 220:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dietiletanamina



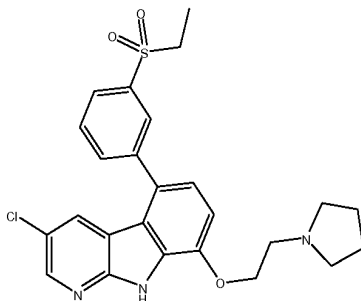
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,30 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,67 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2 H) 3,80 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2 H) 3,51 (m, 4 H) 3,41 (q,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 1,45 (t,  $J = 7,36$  Hz, 6 H) 1,33 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 486; encontrado, 486.

**Composto 221:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



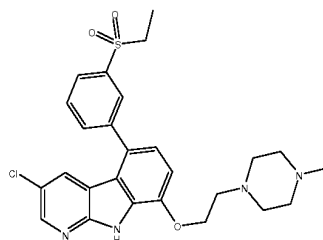
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,68 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,80 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 1,33 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 458; encontrado, 458.

**Composto 222:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



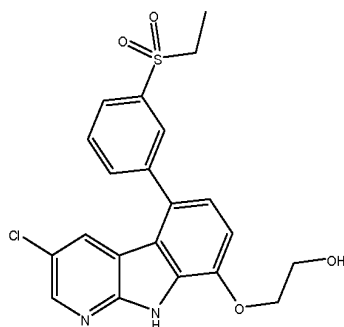
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H) 8,13 (m, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 7,90 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,65 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,87 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,40 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,25 (l, 4 H) 2,25 (l, 4H) 1,33 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 484; encontrado, 484.

**Composto 223:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



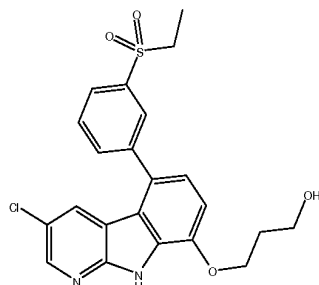
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1 H) 7,90 (m, 3 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,46 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,75-3,0 (m, 1, 10 H) 2,80 (s, 3 H) 1,18 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ , 513; encontrado, 513.

**Composto 224:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **215**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,39 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,87 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 4,36 (t,  $J = 4$  Hz, 2 H) 4,07 (t,  $J = 4$  Hz, 2 H) 3,30 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H) 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 431; encontrado, 431.

**Composto 225:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

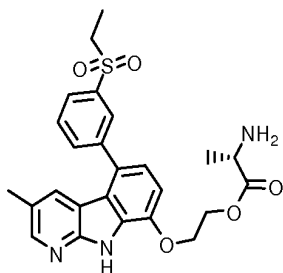


O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do



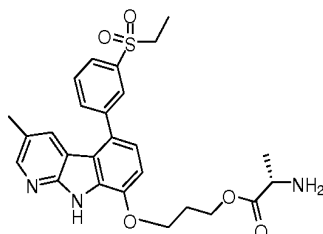
Composto **215**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,45 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 7,87 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,34 (t,  $J = 6,32$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 6,32$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 1,18 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 445; encontrado, 445.

**Composto 226:** 2-aminopropanoato de (S)-2-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etilo



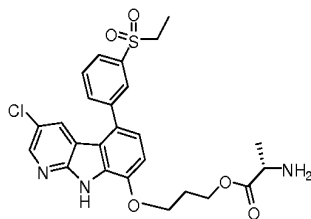
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **215** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **64**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,40 (d,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,20 (d,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 4,53 (t,  $J=4,42$  Hz, 2 H) 4,58 - 4,69 (m, 2 H) 7,12 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,00 (dd,  $J=12,63, 7,58$  Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,33 (s. l., 2 H) 11,95 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , 482; encontrado, 482.

**Composto 227:** 2-aminopropanoato de (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **216** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **64**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,39 (d,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,20 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 4,14 (m, 1 H) 4,32 (t,  $J=5,68$  Hz, 2 H) 4,56 (m., 2 H) 7,08 - 7,11 (m, 1 H) 7,12 - 7,16 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,98 (dd,  $J=10,23, 8,46$  Hz, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (s. l., 3 H) 12,07 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , 496,2.; encontrado, 496,4.

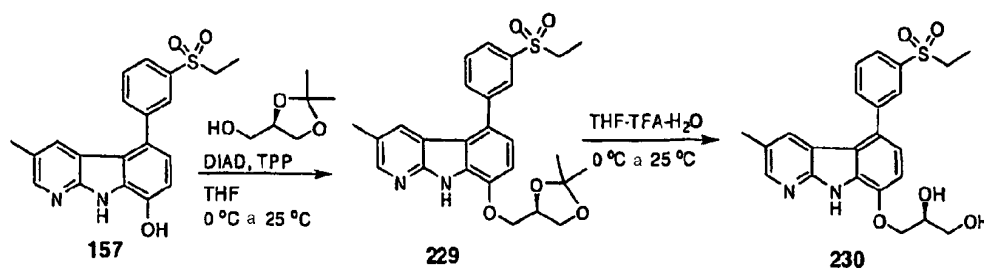
**Composto 228:** 2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **225** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

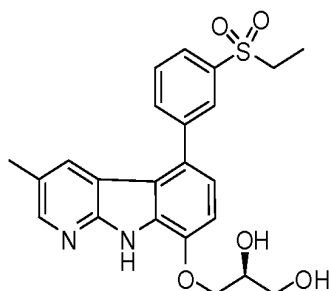
Composto **64**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,36 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,21 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,65 (m, 2 H) 4,42 (t,  $J = 6,08$  Hz, 2 H) 4,14 (q,  $J = 7,32$  Hz, 1 H) 3,36 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2 H) 2,39 (m, 2 H) 1,55 (d,  $J = 7,32$  Hz, 3 H) 1,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ , 516; encontrado, 516.

**Composto 229**: (R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi-5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole



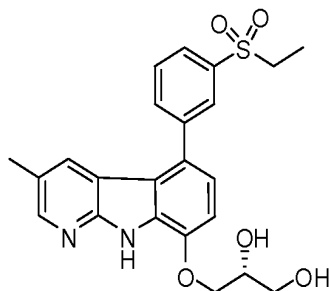
A uma solução, mantida sob agitação, do Composto **157** (160 mg, 0,44 mmol) em THF anidro (2,5 mL) foram sequencialmente adicionados (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (82  $\mu\text{L}$ , 0,66 mmol) e trifetilfosfina (173 mg, 0,66 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (128  $\mu\text{L}$ , 0,66 mmol). Depois da adição ter sido concluída, a agitação continuou durante mais 0,5 h a 0 °C e, em seguida, durante 12 h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, proporcionando o composto em epígrafe (148 mg, 70%).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ , 481,1; encontrado, 481,3.

**Composto 230:** (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol



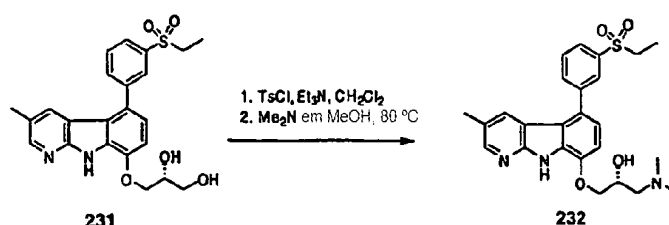
O Composto **229** (120 mg, 0,25 mmol) foi colocado numa mistura de THF-TFA-H<sub>2</sub>O (3:1:1, 5 mL) e agitado durante 6 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com cloreto de metileno e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O extracto orgânico foi seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado e purificado para proporcionar o composto em epígrafe. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, *J*=7,41 Hz, 2 H) 3,60 (t, *J*=5,81 Hz, 2 H) 3,96 (m, 1 H) 4,11 (dd, *J*=9,60, 6,06 Hz, 1 H) 4,27 (dd, *J*=9,60, 4,29 Hz, 1 H) 4,73 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 4,99 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 7,85 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,97 (t, *J*=1,64 Hz, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 8,09 (t, *J*=1,64 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 11,93 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 441,1; encontrado, 441,3.

**Composto 231:** (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **157** utilizando um processo análogo ao processo descrito para a preparação do Composto **230**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 3,60 (t,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 3,96 (m, 1 H) 4,11 (dd,  $J=9,60, 6,06$  Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=9,60, 4,29$  Hz, 1 H) 4,73 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 4,99 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,57 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,97 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 8,09 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,28 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,93 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}-_5\text{S}$ , 441,1; encontrado, 441,4.

**Composto 232:** (R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

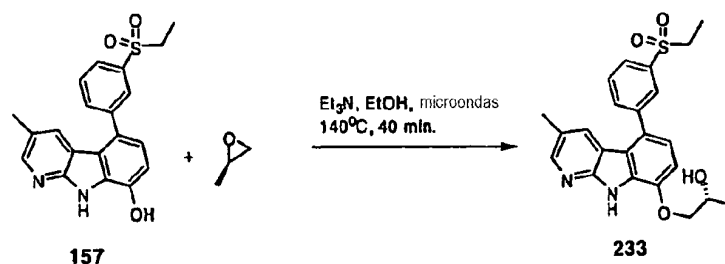


A uma solução do Composto **231** (75 mg, 0,17 mmol) numa mistura de DMF e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL, 2:3) foram sequencialmente adicionados trietilamina (5  $\mu\text{L}$ , 0,34 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonilo (50 mg, 0,26 mmol) a 0 °C. A temperatura da reacção foi lentamente aumentada até à temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A reacção foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e a camada orgânica foi sucessivamente lavada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os solventes foram secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e removidos sob vácuo. A massa residual foi utilizada directamente no passo seguinte.

A massa em bruto foi tomada em 1 mL de MeOH e tratada com 0,5 mL de dimetilamina num tubo selado, a 80 °C durante 6 h. Os solventes foram removidos e directamente submetidos a purificação por HPLC preparativa para dar o composto em epígrafe (22 mg, 27% para os dois passos). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 2,66 - 2,73 (m, 2 H) 4,05 - 4,16 (m, 2 H) 4,25 (dd,  $J=9,09, 3,28$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,98 (dt,  $J=7,77, 1,80$  Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,29 (d,

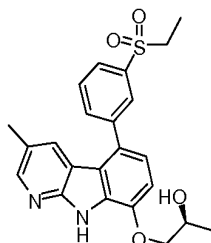
$J=1,77$  Hz, 1 H) 12,02 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{25}H_{30}N_3O_4S$ , 468,2; encontrado, 468,3.

**Composto 233:** (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



Um frasquinho para microondas de 5 mL foi carregado com o Composto **157** (200 mg, 0,545 mmol), (R)-2-metiloxirano (191  $\mu$ L, 2,72 mmol), trietilamina (8  $\mu$ L, 0,054 mmol) e 2 mL de EtOH. A mistura reaccional foi aquecida a 140 °C durante 30 min no microondas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (46 mg, 20%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,25 (d,  $J=6,06$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 2 H) 4,97 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,7$  Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,28 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 11,94 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{23}H_{25}N_2O_4S$ , 425,2.; encontrado, 425,3.

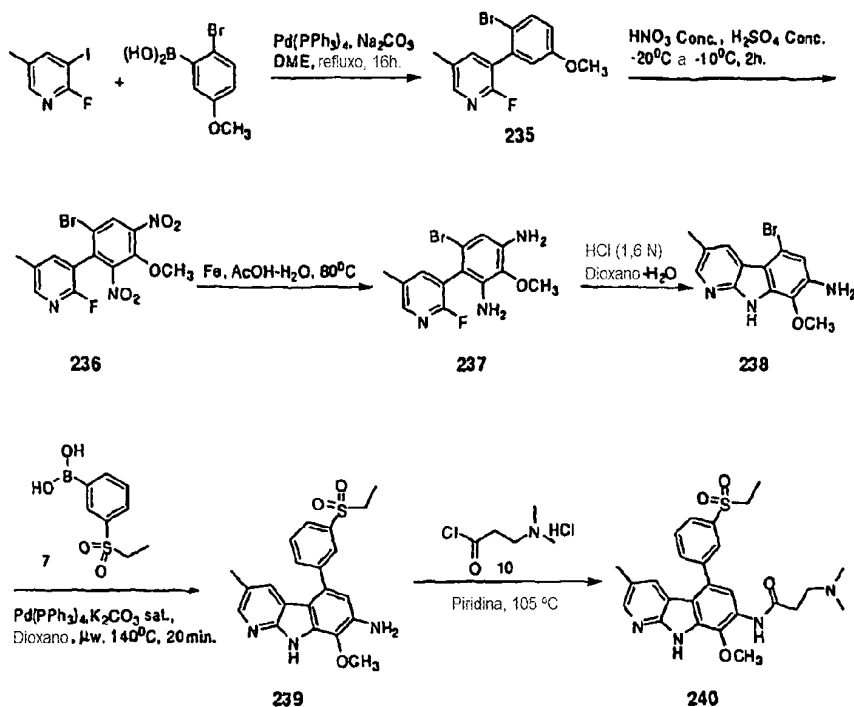
**Composto 234:** (S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **157** utilizando um processo análogo ao processo descrito para a preparação do Composto **233**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,25 (d,  $J=6,06$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 2 H) 4,97 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,28 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 11,94 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425,2.; encontrado, 425,3.



**Composto 235:** 3-2(-bromo-5-metoxifenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



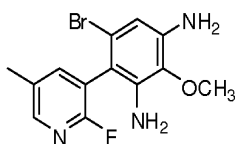
A uma mistura de 2-fluoro-3-iodo-5-metilpiridina (4,65 g, 19,6 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,26 g, 1,96 mmol) em DME (200 mL) foi adicionada uma solução de ácido 2-bromo-5-metoxifenilborónico (4,99 g, 21,6 mmol) em EtOH (15 mL). À mistura anterior foi adicionada uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 M, 39,2 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 16 h. A solução foi filtrada através de um leito de celite, concentrada e a camada aquosa remanescente foi extraída com éter, lavada sucessivamente com água, NaOH aquoso a 5%, HCl aquoso a 10%, NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada e purificada por cromatografia flash para produzir o composto em epígrafe (5,3 g, 91%).

**Composto 236:** 3-(6-bromo-3-metoxi-2,4-dinitrofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



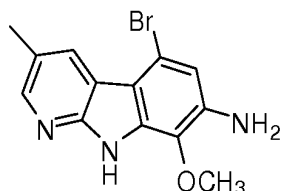
Foi adicionado Composto **235** (2,0 g, 6,75 mmol) a uma mistura de HNO<sub>3</sub> conc. (90%) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (95-98%) (20 mL, 2:3) a -20 °C. A reacção foi lentamente aquecida até -5 °C e agitada durante mais 1,5 h. A mistura em bruto foi vertida para água gelada, precipitaram sólidos e foram recolhidos por filtração, lavados exaustivamente com água e secos sob vácuo para proporcionar o composto em epígrafe (2,08 g, 80%).

**Composto 237:** 5-4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-metoxibenzeno-1,3-diamina



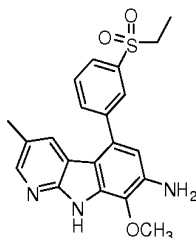
Ao Composto **236** (1,02 g, 2,65 mmol) em AcOH-H<sub>2</sub>O (8 mL, 3:1) a 80 °C foi adicionado ferro em pó (1,48 g, 26,5 mmol) e agitado durante 2,0 h. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados e purificados por cromatografia flash para produzir o composto em epígrafe (830 mg, 96%).

**Composto 238:** 5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



O Composto **237** (5,0 g, 15,32 mmol) foi tomado numa mistura de dioxano-H<sub>2</sub>O (100 mL, 1:4) e foi adicionado HCl aquoso (9,6 mL, 1,6 N em água). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 6 h. A reacção foi diluída com AcOEt e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados e purificados por cromatografia flash para produzir o composto em epígrafe (4,2 g, 89%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 8,12 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>3</sub>O, 306,02; encontrado, 306,2.

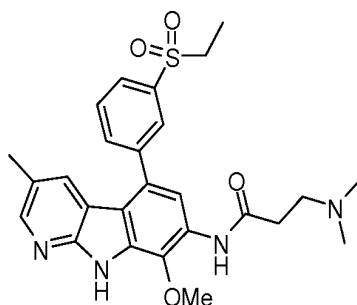
**Composto 239:** (5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



Um frasquinho para microondas de 5 mL foi carregado com o Composto **238** (500 mg, 1,63 mmol), ácido 3-(etilsulfonyl)fenilborónico (419 mg, 1,96 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

(188 mg, 0,16 mmol). À mistura foi adicionado dioxano (5 mL) e uma solução aquosa saturada de  $K_2CO_3$  (2,5 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 140 °C durante 20 min no microondas. A reacção foi diluída com AcOEt e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e concentrados e purificados por cromatografia flash para produzir o composto em epígrafe (528 mg, 82%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,44 (s. l., 1 H) 7,78 (s. l., 1 H) 7,87 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,96 (d,  $J=3,28$  Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 8,07 (s. l., 1 H) 8,23 (s. l., 1 H) 9,88 (s. l., 1 H) 12,07 (s. l., 1 H);  $[M+H]$  calc. para  $C_{21}H_{21}N_3O_4S$ , 396,2; encontrado, 396,3.

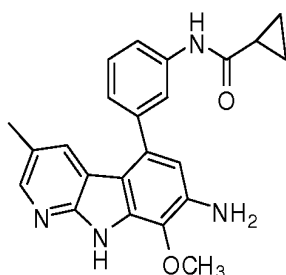
**Composto 240:** 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)propanamida



A uma suspensão de Composto **239** (150 mg, 0,38 mmol) em piridina (2,0 mL) foi adicionado cloreto de 3-(dimetilamino)propanoílo (71 mg, 0,38 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 105 °C durante 5 h e desactivada com solução aquosa de  $NH_4Cl$ . A matéria orgânica foi extraída com  $CH_2Cl_2$  (com 10% EtOH) e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e

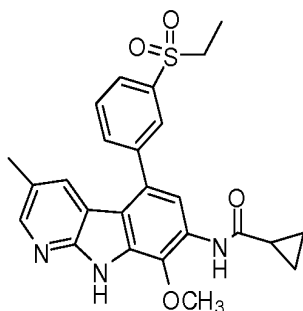
concentrados e purificados por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (103 mg, 55%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,33 (s, 6 H) 2,56 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 2,62 (t,  $J=5,31$  Hz, 2 H) 3,41 (d,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,41 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,93 - 7,97 (m, 1 H) 8,03 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 8,22 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 10,99 (s. l., 1 H) 12,07 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 495,2.; encontrado, 495,4.

**Composto 241:** N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)-ciclopropanocarboxamida



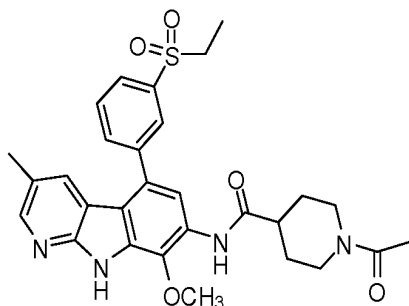
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **238** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **239**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77-0,81 (m, 4 H) 1,79 (p,  $J=6,06$  Hz, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,18 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,45-7,41 (m, 2 H) 7,63 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ , 387,17; encontrado, 387,13.

**Composto 242:** N-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-ciclopropanocarboxamida



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **239** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **241**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 (s. l., 4 H) 1,16 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,17 (m., 1 H) 2,25 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,44 (s. l., 1 H) 7,78 (s. l., 1 H) 7,87 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,96 (d,  $J=3,28$  Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 8,07 (s. l., 1 H) 8,23 (s. l., 1 H) 9,88 (s. l., 1 H) 12,07 (s. l., 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 464,2; encontrado, 464,3.

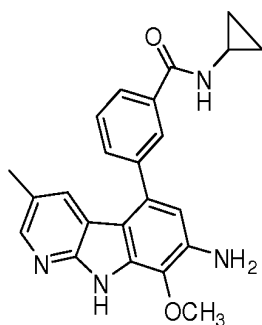
**Composto 243:** 1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)piperidina-4-carboxamida



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **239** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do

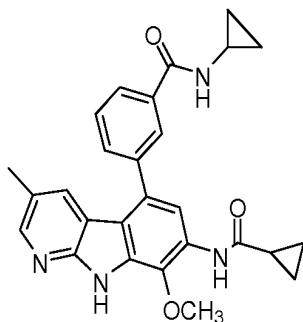
Composto **241**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,45 (qd,  $J=12,25, 3,92$  Hz, 1 H) 1,60 (qd,  $J=12,08, 3,92$  Hz, 1 H) 1,86 (t,  $J=12,13$  Hz, 1 H) 1,85 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 2,01 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 2,87 (m, 1 H) 3,08 (t,  $J=13,89$  Hz, 1 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,88 (d,  $J=13,89$  Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,42 (d,  $J=13,39$  Hz, 1 H) 7,44 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,96 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,06 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,24 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ , 549,2; encontrado, 549,4,3.

**Composto 244:** 3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



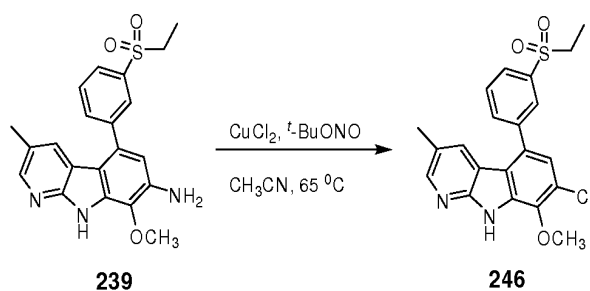
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **238** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **239**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,55 (m, 2 H) 0,68 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,87 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7:63 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72-7,71 (m, 2H) 7,94 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,54 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ , 387,2; encontrado, 387,4.

**Composto 245:** 3-(7-(ciclopropanocarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **244** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **241**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,55 (m, 2 H) 0,68 (m, 2 H) 0,81 (br. m, 4 H) 2,17 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,87 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,63 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72-7,71 (m, 2H) 7,94 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,54 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ , 455,2; encontrado, 455,4.

**Composto 246:** 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole

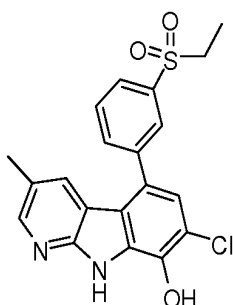


A uma suspensão de composto **239** (19,0 mg, 0,05 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) foi adicionado  $\text{CuCl}_2$  (9,7 mg, 0,072 mmol) e  $t\text{-BuONO}$



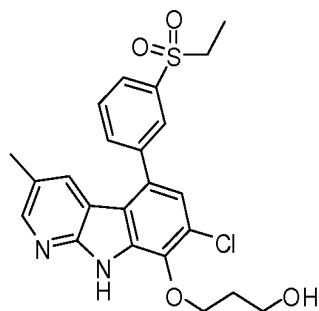
(12,6 mL, 0,096 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 65 °C durante 30 min e desactivada com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl. A matéria orgânica foi extraída com AcOEt e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados e purificados por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (4,2 mg, 21%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,88 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,01 (dt, J=1,26, 8,02 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 415,1; encontrado, 415,3.

**Composto 247:** 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



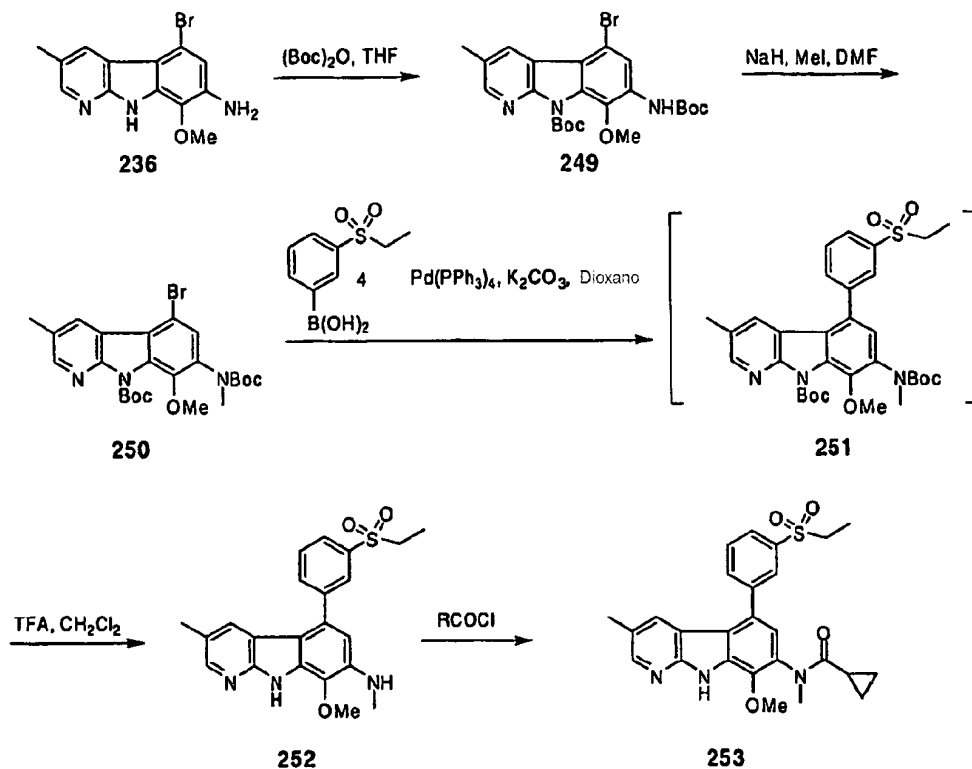
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **246** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **157**. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 12,27 (s. l., 1 H); [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 401,1; encontrado, 401,3.

**Composto 248:** 3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



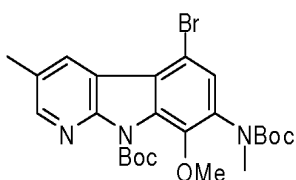
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **247** e 3-(benziloxi)propan-1-ol utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **210** seguido de desbenzilação utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 3,71 (s. l., 2 H) 4,26 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 4,81 (s. l., 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 12,27 (s. l., 1 H); [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 459,1; encontrado, 459,3.

**Composto 249:** 5-bromo-7-(terc-butoxicarbonilamino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-9-carboxilato de terc-butilo



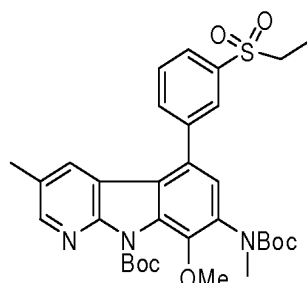
A uma solução de Composto **238** (660 mg, 2,15 mmol) numa mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (4 mL, 1:1) foi adicionado  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1,24 mL, 5,38 mmol) e a mistura foi aquecida num tubo selado durante 24 h a uma temperatura de 50 °C. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash para proporcionar o Composto **249** (762 mg, 70%).

**Composto 250:** 5-bromo-7-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-9-carboxilato de terc-butilo



A uma solução de Composto **249** (610 mg, 1,2 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado NaH (60 mg, 1,51 mmol) a 0 °C e a mistura foi agitada durante 20 min. A esta mistura reaccional gelada foi adicionado MeI (0,72 mL, 1,44 mmol, 2 M de solução) e agitada durante mais 30 min a 0 °C. A temperatura foi lentamente aumentada até à temperatura ambiente e agitada durante mais uma hora. A reacção foi desactivada com água e extraída com éter, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e finalmente purificada cromatografia flash para fornecer o Composto 250 (468 mg, 75%).

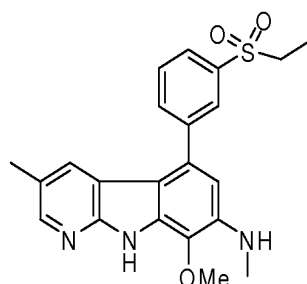
**Composto 251:** 7-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indole-9-carboxilato de terc-butilo



Um frasquinho para microondas de 5 mL foi carregado com Composto **250** (520 mg, 1,0 mmol), ácido

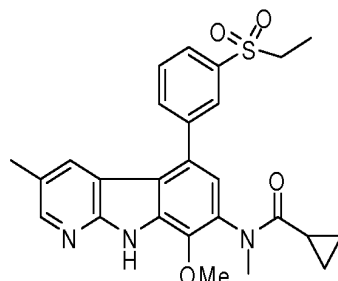
3-(etilsulfonil)fenilborónico (321 mg, 1,5 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0,10 mmol). À mistura foi adicionado dioxano (2 mL) e uma solução aquosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 140 °C durante 20 min no microondas. A reacção foi diluída com AcOEt e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados e o composto em bruto 251 foi feito seguir para desprotecção de Boc.

**Composto 252:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-N,3-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



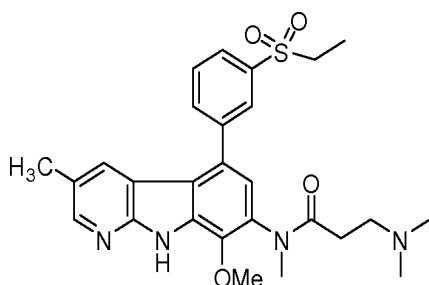
O resíduo em bruto do passo anterior (Composto **251**) foi dissolvido em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e foram sequencialmente adicionados 0,2 mL de anisole e 1 mL de TFA. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi basificado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e extraído com AcOEt. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e finalmente purificada cromatografia flash para fornecer o Composto 252 (287 mg, 70%, para os 2 passos).

**Composto 253:** N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropanocarboxamida



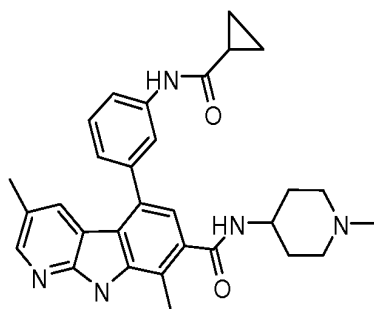
A uma solução de Composto **252** (150 mg, 0,37 mmol) em THF seco (3 mL) foi adicionado cloreto de ciclopropilcarbonilo (34  $\mu$ L, 0,37 mmol) a 0 °C. A temperatura foi lentamente aumentada até à temperatura ambiente e agitada durante mais uma hora. A reacção foi desactivada com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com AcOEt, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e finalmente purificada por HPLC preparativa para proporcionar o Composto 253 (132 mg, 75%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,63 (d. 1., *J*=8,1 Hz, 2 H) 0,80 (s. 1., 2 H) 1,18 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H) 1,48 (td, *J*=8,02, 3,92 Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,41 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,88 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,31 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 478,2; encontrado, 478,3.

**Composto 254:** 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **252** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **241**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 4 H) 2,02 (s. l., 6 H) 2,19 - 2,33 (m, 7 H) 3,26 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 509,2; encontrado, 509,3.

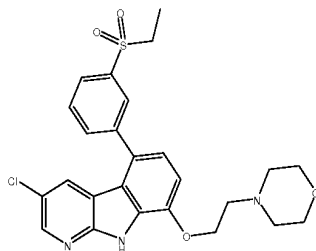
**Composto 255:** 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-

carboxamida e ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **83**. [M+H] calc. para  $C_{30}H_{33}S_5O_2$ , 496,3.; encontrado, 496,5.

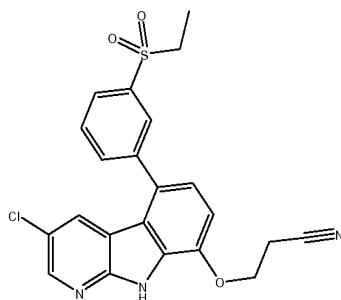
**Composto 256:** 4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 7,74 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 4,40 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 4,11 (l, 4 H) 3,80 (l, 4 H) 3,55 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H) 3,30 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 1,27 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H). [M+H] calc. para  $C_{25}H_{27}ClN_3O_4S$ , 500; encontrado, 500.

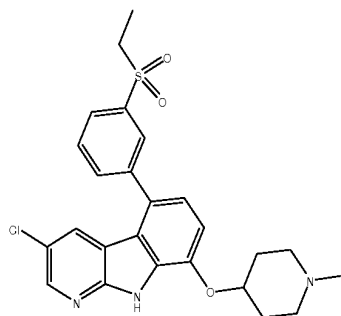


**Composto 257:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



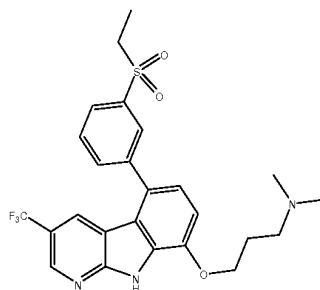
O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 2,24$  Hz, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 7,84 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1 H) 7,54 (d,  $J = 2,24$  Hz, 1 H) 7,08 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,06 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 5,13 (t,  $J = 6,84$  Hz, 2 H) 3,30 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,13 (t,  $J = 6,84$  Hz, 2 H) 1,27 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 440; encontrado, 440.

**Composto 258:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indole



O composto em epígrafe foi preparado do Composto **218** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **205**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,44 (l, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,90 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,76 (l, 1 H) 3,56 (m, 1, 2 H) 3,33 (m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 2,80 (m, 2 H) 1,30 (m, 5 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 484; encontrado, 484.

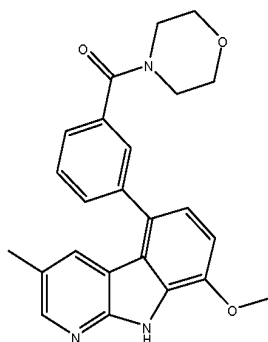
**Composto 259:** 3-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando uma sequência de síntese análoga à delineada na preparação do

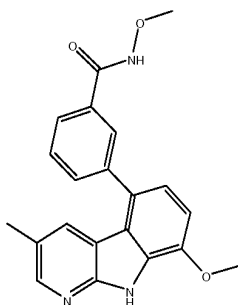
Composto **199**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 506; encontrado, 506.

**Composto 260**: (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona



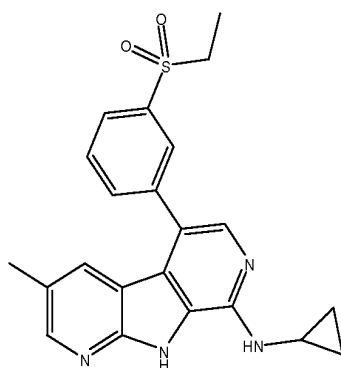
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,69 (m, 2 H) 7,34 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,29 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,14 (s, 3 H) 3,63-3,85 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ , 402; encontrado, 402.

**Composto 261:** N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do Composto **155** utilizando um processo análogo ao delineado na preparação do Composto **156**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,24 (s, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 8,03 (m, 1 H) 7,90 (m, 1 H) 7,84 (m, 1 H) 7,68 (t,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,18 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H). [M+H] calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ , 362; encontrado, 362.

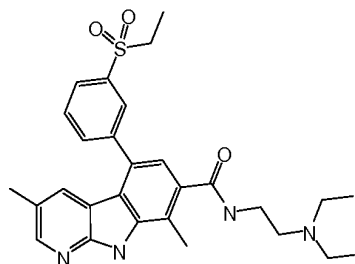
**Composto 262:** 5-(3-Etanossulfonil-fenil)-8-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrole



O composto em epígrafe foi preparado utilizando ciclopropanamina no processo delineado para a preparação do

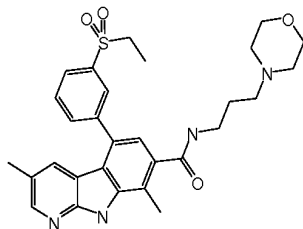
composto **51**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,02 (m, 2 H) 7,83 (m, 3 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,0 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H) 0,93 (m, 2 H) 0,67 (m, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 407; encontrado, 407.

**Composto 263:** N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. ESI-MS:  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  506,242; encontrado 507,4  $(\text{M}+\text{H})^+$

**Composto 264:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida



O composto em epígrafe foi sintetizado utilizando um processo análogo ao descrito na preparação do composto **87**. ESI-MS: *m/z* calc. para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 534,6; encontrado 535,7 (M+H)<sup>+</sup>

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser preparados como sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais de compostos da presente invenção podem ser preparados utilizando, por exemplo, os ácidos seguintes: ácido benzóico, ácido fumárico, HL, HCl, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, MSA, ácido fosfórico, p-TSA, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico e semelhantes. Os sais dos ácidos acima podem ser preparados adicionando 0,5 a 2,0 equivalentes do ácido apropriado em qualquer um de uma diversidade de solventes (tais como MeCN, EtOH, MeOH, DMA, THF, AcOH e semelhantes ou as suas misturas) a uma temperatura entre cerca de 10 °C e 75 °C.

Por exemplo, o sal mono HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida (Composto **112**) foi preparado como se segue. A uma solução de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indole-7-carboxamida (2,105 g) em MeOH (20 mL) foram adicionados 4,38 mL de HCl

aquoso 1 N. A mistura foi agitada durante 15-30 min a 25 °C. O solvente foi removido até quase à secura e o sólido branco resultante filtrado e seco para proporcionar 2,23 g do composto em epígrafe. Também foram preparados os sais de mono HCl dos compostos seguintes utilizando um processo análogo:

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole (Composto 176 e 182);  
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indole (Composto 199);  
3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (Composto **205**);  
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (Composto 219); e  
N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido(2,3-b]indol-5-il)benzamida (Composto 177).

### **Ensaio Biológico**

A actividade dos compostos como inibidores de proteína-cinase pode ser avaliada *in vitro*, *in vivo* ou numa linha de células. Os ensaios *in vitro* incluem ensaios que determinam a inibição da actividade de fosforilação ou da actividade de ATPase da proteína-cinase activada. Os ensaios *in vitro* alternativos quantificam a capacidade do inibidor para se ligar à proteína-cinase. A ligação do inibidor pode ser medida por marcação radioactiva do inibidor antes da ligação, isolamento do complexo inibidor/proteína-cinase e determinação da quantidade de etiqueta radioactiva ligada. Alternativamente, a ligação do inibidor pode ser determinada realizando uma experiência de

competição em que os novos inibidores são incubados com a proteína-quinase ligada a radioligandos conhecidos.

#### **A. Determinação da Inibição de AIK**

As propriedades inibidoras de compostos em relação à AIK podem ser determinadas pelo método de detecção de Polarização Directa da Fluorescência (FP) utilizando um formato de placa Greiner preta de 384 poços de volume pequeno nas seguintes condições reaccionais: Hepes 50 mM, pH 7,3, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Brij35, péptido de Fluoresceína-LRRASLG 100 nM (proporcionado por SYNPEP), 5% de DMSO, ATP 2,5µM. A detecção de um produto da reacção é realizada por adição de reagente de ligação IMAP (Molecular Devices). O produto da reacção pode ser determinado quantitativamente por FP utilizando um leitor de placas Analyst HT (Molecular Devices) com um comprimento de onda de excitação a 485 nm e emissão a 530 nm e utilizando um espelho dicróico de Fluoresceína 505.

A reacção de ensaio pode ser iniciada como se segue: foram adicionados 2 uL de (3x) Péptido F1 300 nM/ ATP 7,5 uM a cada poço da placa, seguidos da adição de 2 uL de inibidor (3x) (diluições sucessivas de 2,5 vezes para 11 pontos de dados para cada inibidor) contendo 15% de DMSO. Podem ser adicionados 2 uL de of solução de AIK 7,5 nM (3x) para iniciar a reacção (concentração final de enzima foi de 2,5 nM para a AIK). A mistura reaccional pode ser então incubada à temperatura ambiente durante 45 min, e desactivada e revelada por adição de 20 uL de reagente de ligação IMAP diluído a 1 para 400 em tampão de ligação de IMAP patenteado 1x. As leituras de polarização de



fluorescência das misturas reacionais resultantes podem ser medidas após uma incubação de 60 minutos à temperatura ambiente.

Os valores de IC50 podem ser calculados por ajuste de curva não linear às concentrações de composto e valores de polarização fluorescente à equação padrão de IC50. Como um ponto de referência para este ensaio, a Estaurosporina mostrou uma IC50 <10 nM.

### **B. Determinação da Inibição de c-KIT**

As propriedades inibidoras dos compostos em relação à c-Kit podem ser determinadas pelo método de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência Resolvida no Tempo (TR-FRET) utilizando um formato de placa preta de 384 poços de volume pequeno (Greiner) nas seguintes condições reacionais: Hepes 50 mM, pH 7,3, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Brij35, péptido de Biotina-EGPWLEEEEEAYGWMD 250 nM (proporcionado por SYNPEP), 5% de DMSO, ATP 100 µM. A detecção de um produto da reação pode ser realizada por adição de Estreptavidina-APC (Prozyme) e Eu-anticorpo Anti-fosfotirosina (Perkin Elmer). O produto da reação pode ser determinado quantitativamente por leitura de TR-FRET utilizando um leitor de placas Analyst HT (Molecular Devices) com um comprimento de onda de excitação a 330 nm e emissão a 615 nm (Európio) em comparação com a excitação a 330 nm (Európio) e emissão a 665 nm (APC) e utilizando um espelho dicróico de Európio 400.

A reação de ensaio pode ser iniciada como se segue: foram adicionados 4 µL de Biotina-Péptido 625 nM (2,5X)/ATP 250 µM a

cada poço da placa, seguidos da adição de 2 uL de inibidor (5x) (diluições sucessivas de 2,5 vezes para 11 pontos de dados para cada inibidor) contendo 25% de DMSO. Podem ser adicionados 4 uL de solução de c-Kit (2,5x) para iniciar a reação (concentração final de enzima foi de 0,13 nM para a c-Kit). A mistura reaccional pode ser então incubada à temperatura ambiente durante 30 min, e desactivada e revelada por adição de 10 uL de Eu-Anticorpo 3,2 nM (2x) e Estreptavidina-APC 25 nM em tampão de Hepes 50 mM, pH 7,3, EDTA 30 mM, 0,1% de Triton X-100. As leituras de TR-FRET das misturas reaccionais resultantes podem ser medidas após uma incubação de 60 minutos à temperatura ambiente no Analyst HT.

Os valores de IC<sub>50</sub> podem ser calculados por ajuste de curva não linear às concentrações de composto e valores da razão Eu:APC à equação padrão de IC<sub>50</sub>. Como um ponto de referência para este ensaio, a estaurosporina mostrou uma IC<sub>50</sub> <5 nM. No Quadro 1 são dados valores de IC<sub>50</sub> para compostos seleccionados da invenção.

**QUADRO 1: IC<sub>50</sub> de Compostos Exemplificados Contra a AIK**

COMPOSTO	IC <sub>50</sub> (nM)
15	<20
17	20-50
87	20 - 50
110	<20
111	20-50
112	20 - 50
120	>100
154	<20
161	50 - 100
174	<20
175	50 - 100
197	<20
199	20 - 50
203	<20
217	<20
240	20 - 50

Foram utilizadas as seguintes abreviaturas:

ATP	Adenosina Trifosfatase
BSA	Albumina de Soro Bovino
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
GSK3	Glicogénio sintase-cinase 3
MOPS	Ácido morfolinopropanossulfónico
SPA	Ensaio de Proximidade de Cintilação

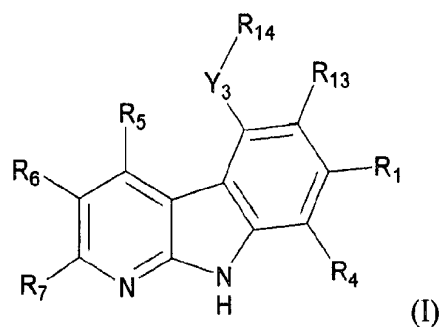
Será evidente para os especialistas na técnica que podem ser feitas várias modificações e variações nos compostos, composições, kits e utilizações da presente invenção sem que se saia do âmbito da invenção. Assim, pretende-se que a presente

invenção proteja as modificações e variações desta invenção desde que se situem no âmbito das reivindicações apensas.

Lisboa, 10 de Março de 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



ou um seu sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável;

em que:

$R_1$  é  $-Y_1-R_{12}$ ,

$Y_1$  e  $Y_3$  estão, cada, independentemente ausentes ou são um grupo de ligação que proporcionam 1 ou 2 átomos de separação entre  $R_{12}$  ou  $R_{14}$  e o anel ao qual  $Y_1$  ou  $Y_3$  está ligado, em que os átomos do grupo de ligação que proporcionam a separação são seleccionados do grupo consistindo de carbono, oxigénio, azoto e enxofre;

$R_4$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, carbonilo, amino, alquil( $C_{1-5}$ )amino, alquilo( $C_{1-5}$ ), haloalquilo( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-5}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) e

heterocicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>5</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo(C<sub>1-5</sub>), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>6</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, carbonilo, alcoxilo e alquilo(C<sub>1-5</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>7</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, hidroxilo, alcoxilo, amino e alquilo(C<sub>1-5</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub> são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamida, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonylalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados

do Grupo A, ou  $R_{12}$  e  $R_{13}$  são tomados em conjunto para formar um anel;

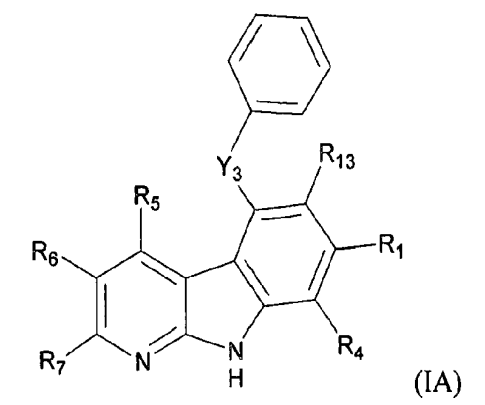
$R_{14}$  é seleccionado do grupo consistindo de cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo( $C_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $C_{4-12}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A;

Grupo A consiste de unidades aldeído, alicíclicas, alifáticas, alquilo( $C_{1-10}$ ), alquilenos, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticas, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxa-alquilo e oxoalquilo, cada das quais estão não substituídas ou substituídas com um substituinte seleccionado do Grupo B; e

Grupo B consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo( $C_{1-10}$ ), ariloxilo( $C_{4-12}$ ), heteroariloxilo( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ), haloalquilo( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo( $C_{1-10}$ ), aza-alquilo( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo( $C_{1-10}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-10}$ ), arilalquilo( $C_{1-10}$ ), heteroaril( $C_{1-10}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ),

bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
arilo (C<sub>4-12</sub>), heteroarilo (C<sub>1-10</sub>), bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) e  
heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, da fórmula (IA):



em que

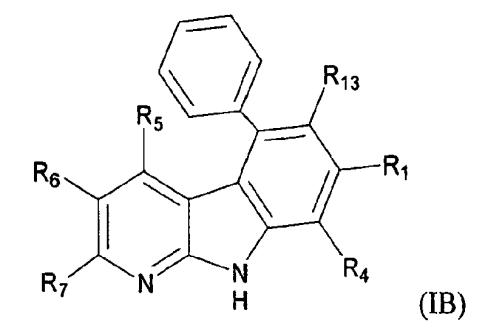
n é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3 e 4; e

R<sub>15</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquil (C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>),



heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A, ou quaisquer dois de R<sub>15</sub> são tomados em conjunto para formar um anel.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, da fórmula (IB):



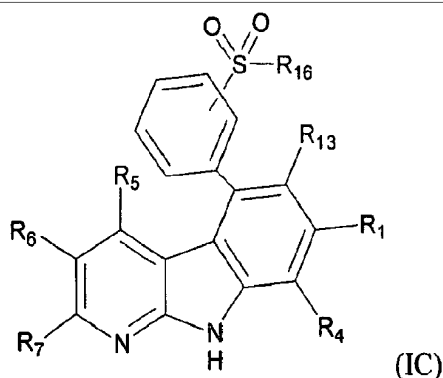
em que

n é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3 e 4; e

R<sub>15</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquil (C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>),

cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) e  
heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou  
substituído com um ou mais substituintes seleccionados  
do Grupo A, ou quaisquer dois de R<sub>15</sub> são tomados em  
conjunto para formar um anel.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, da fórmula (IC):

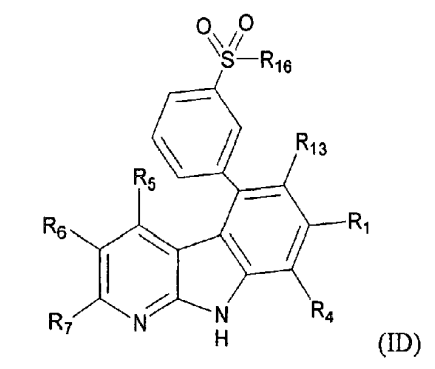


em que

R<sub>16</sub> é seleccionado do grupo consistindo de amino,  
alquil (C<sub>1-10</sub>)amino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>),

heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo e heteroarilo, cada,  
não substituído ou substituído com um ou mais  
substituintes seleccionados do Grupo A.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, da fórmula (ID):



em que

R<sub>16</sub> é seleccionado do grupo consistindo de amino,  
alquil (C<sub>1-10</sub>) amino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>),  
heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo e heteroarilo, cada,  
não substituído ou substituído com um ou mais  
substituintes seleccionados do Grupo A.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que  $Y_1$  é seleccionado do grupo consistindo de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  e  $-S-$ .
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que

$Y_1$  é seleccionado do grupo consistindo de  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  e  $-S-CH_2-$ ;

$m$  é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

$R_{19}$  e  $R_{20}$  são seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil( $C_{1-10}$ )amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo( $C_{1-10}$ ), haloalquilo( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), arilalquilo( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo( $C_{9-12}$ ) e heterobicicloarilo( $C_{4-12}$ ), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A, ou  $R_{19}$  e  $R_{20}$  são tomados em conjunto para formar um anel, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; e

R<sub>21</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A, ou R<sub>21</sub> e R<sub>12</sub> são tomados em conjunto para formar um anel, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que Y<sub>3</sub> é seleccionado do grupo consistindo de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- e -S-.
9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que

Y<sub>3</sub> é seleccionado do grupo consistindo de -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- e -S-CH<sub>2</sub>-;

m é seleccionado do grupo consistindo de 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

R<sub>19</sub> e R<sub>20</sub> são seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio, halo, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A; e

R<sub>21</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), haloalquilo(C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo(C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo(C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), arilalquilo(C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo(C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo(C<sub>3-12</sub>),

arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> é seleccionado do grupo consistindo de arilo, heteroarilo, bicicloarilo(C<sub>9-12</sub>) e heterobicicloarilo(C<sub>4-12</sub>), cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 e 8-10, em que R<sub>1</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo(C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, em que R<sub>2</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, em que R<sub>4</sub> é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo(C<sub>1-5</sub>), não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, em que  $R_4$  é metilo.
15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, em que  $R_4$  é trifluorometilo.
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, em que  $R_6$  é seleccionado do grupo consistindo de metilo, etilo, isopropilo e ciclopropilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 e 12-16, em que  $R_{12}$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo( $C_{1-10}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 e 13-17, em que  $R_{13}$  é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo( $C_{1-10}$ ), heterocicloalquilo( $C_{3-12}$ ) e arilo, cada, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados do Grupo A.
19. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo consistindo de:

5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indole;



5-(3-(metilsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-(3-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)ethanesulfonamide;  
5-m-tolyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-cyclopropyl-3-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzenesulfonamide;  
5-(3-methoxyphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-(4-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-ylthio)phenyl)acetamide;  
5-(benzylthio)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(phenylthio)-9H-pyrido[2,3-b]indole; e  
5-(benzylthio)-8-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole.

20. Composição farmacêutica compreendendo, como um ingrediente activo, um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19.
21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para ser utilizado como um medicamento.
22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para ser utilizado no tratamento de cancro num mamífero.
23. Composto da reivindicação 22, em que o cancro é seleccionado do grupo consistindo de carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cancro das células não pequenas do pulmão, cancro da bexiga, cancro da cabeça e pescoço, melanoma, cancro do

ovário, cancro da próstata, cancro da mama, cancro das células pequenas do pulmão, glioma, cancro colorrectal, cancro urogenital, cancro gastrointestinal, cancro da tiróide e cancro da pele.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização no tratamento de inflamação, doença inflamatória do intestino, psoríase ou rejeição de transplante num mamífero.
25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização na prevenção ou tratamento de esclerose lateral amiotrófica, degenerescência corticobasal, síndrome de Down, doença de Huntington, doença de Parkinson, parkinsonismo pós-encefalítico, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, doença de Niemann-Pick, acidente vascular cerebral, traumatismo craniano e outras doenças neurodegenerativas crónicas, Doença Bipolar, distúrbios afectivos, depressão, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, perda de cabelo e medicação contraceptiva num mamífero.
26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização na prevenção ou tratamento de Deficiência Cognitiva ligeira, Perda de Memória Associada à Idade, Declínio Cognitivo Associado à Idade, Deficiência Cognitiva Sem Demência, declínio cognitivo ligeiro, declínio neurocognitivo ligeiro, Perda de Memória na Terceira Idade, enfraquecimento da memória e deficiência cognitiva e alopecia androgenética num mamífero.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização na prevenção ou tratamento de doenças relacionadas com demência, Doença de Alzheimer estados associados a cinases num mamífero.
28. Composto da reivindicação 27, em que as doenças relacionadas com demência são seleccionadas do grupo consistindo de demência Frontotemporal de Tipo Parkinson, Complexo de Demência de Parkinson de Guam, demência provocada por HIV, doenças com patologias de emaranhados neurofibrilares associadas, estados de pré-demência, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência Frontotemporal e demência pugilística.
29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização no tratamento de artrite num mamífero.

Lisboa, 10 de Março de 2011

## RESUMO

### "INIBIDORES DE CINASE"

São proporcionados compostos, composições farmacêuticas, kits e métodos para utilização com cinases que compreendem um composto seleccionado do grupo consistindo de fórmula (I), em que as variáveis são como aqui definidas.

