

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

(21) **PI 0620156-3 A2**

BRPI0620156A2

(22) Data de Depósito: 15/12/2006
(43) Data da Publicação: 20/12/2011
(RPI 2137)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/407
A61P 3/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE AZEPINOINDOLO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 15/12/2005 US 60/750679,
15/12/2005 US 608750634

(73) **Titular(es):** Exelixis, Inc.

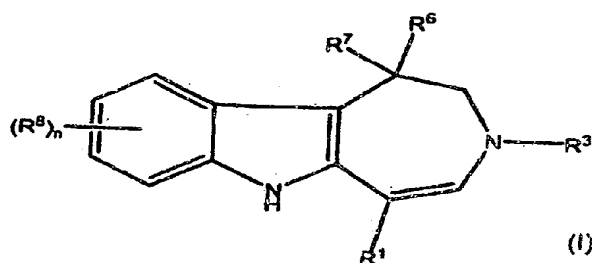
(72) **Inventor(es):** Brenton T. Flatt, Brett B. Busch, Bryan K. S. Yeung, Chris A. Buhr, Diva Sze-Ming Chan, Jason H. Wu, Jason Jevious Parks, John M. Nuss, Katherine Lara, Longcheng Wang, Raju Mohan, Richard George Khoury, Richard Martin, Sunghoon Ma, Taegon Baik, Tie Lin Wang, Vasu Jammalamadaka, Wei Xu, Xiao Hui Gu

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006061928 de
15/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/070796de
21/06/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE AZEPINOINDOLO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS. Provêm-se compostos, composições e métodos para modular a atividade de receptores. Em especial, provêm-se compostos e composições para modular a atividade de receptores e para o tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintomas de doença ou distúrbio diretamente ou indiretamente relacionados com a atividade dos receptores.



DERIVADOS DE AZEPINOINDOLO COMO AGENTES FARMACÊUTICOSReferência Cruzada a Pedidos Afins

Este pedido reivindica anterioridade ao Pedido Provisório Norte Americano No. 60/750.634, depositado em 15 de dezembro de 2005, e Pedido Provisório Norte Americano No. 60/750.679, depositado em 15 de dezembro de 2005, ambos os quais ficam incorporados ao presente em sua totalidade, por referência.

Área da Invenção

A presente invenção provê compostos, composições e métodos para modulação da atividade de receptores e para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios relacionados à atividade dos receptores.

Antecedentes da InvençãoReceptores Nucleares

Os receptores nucleares são uma superfamília de proteínas reguladoras que se relacionam estrutural e funcionalmente e que são receptores para, por exemplo, esteróides, retinóides, vitamina D e hormônios da tireóide (vide, por exemplo, Evans (1988) *Science* 240:839-895). Essas proteínas ligam-se a elementos cis-atuantes nos promotores de seus genes-alvo e modulam a expressão gênica em resposta aos ligantes para os receptores.

Os receptores nucleares podem ser classificados com base em suas propriedades de ligação com DNA (vide, por exemplo, Evans, supracitado e Glass (1994) *Endocr. Rev.* 15:391-407). Por exemplo, uma classe de receptores nucleares inclui os receptores de glucocorticóide, estrógeno, andrógeno, progestina e mineralocorticóide que se ligam como homodímeros a elementos de resposta hormonal (HREs, do inglês Hormone Response Elements) organizados como repetições invertidas (vide, por exemplo, Glass, supracitado). Uma segunda classe de receptores, incluindo

os ativados por ácido retinóico, hormônio da tireóide, vitamina D3, ácidos graxos/proliferadores de peroxissoma (isto é, receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR, do inglês Peroxisome Proliferator Activated Receptor)) e ecdisona, ligam-se aos HREs, como heterodímeros com um parceiro em comum, os receptores retinóide X, (RXRs, do inglês Retinoid X Receptors, também conhecidos como os receptores do ácido retinóico 9-cis; vide, por exemplo, Levin e outros (1992) *Nature* 355:359-361 e Heyman e outros (1992) *Cell* 68:397-406).

Os RXRs são únicos entre os receptores nucleares, no sentido de que eles se ligam ao DNA como homodímeros e são necessários como parceiros heterodiméricos para vários receptores nucleares adicionais se ligarem ao DNA (vide, por exemplo, Mangelsdorf e outros (1995) *Cell* 83:841-850). Esses últimos receptores, denominados subfamília de receptores nucleares Classe II, incluem muitos que estão estabelecidos ou implicados como importantes reguladores da expressão gênica. Há três genes de RXR (vide, por exemplo, Mangelsdorf e outros (1992) *Genes Dev* 6:329-344) que codificam RXR- α , - β , e - γ , todos os quais são capazes de heterodimerizar-se com qualquer um dos receptores classe II, embora pareça haver preferências por subtipos distintos de RXR por parte dos receptores parceiros *in vivo* (vide, por exemplo, Chiba e outros (1997) *Mol. Cell. Biol.* (17:3013-3020)). No fígado adulto, o RXR α é o mais abundante dos três RXRs (vide, por exemplo, Mangelsdorf e outros (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), o que sugere que ele pode ter um papel proeminente nas funções hepáticas que envolvem regulação por receptores nucleares classe II. Vide ainda Wan e outros (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20:4436-4444.

Receptores Nucleares Órfãos

Incluídos entre os receptores nucleares da superfamília de proteínas reguladoras estão os receptores

nucleares para os quais se conhecem os ligantes e aqueles que não têm ligantes conhecidos. Os receptores nucleares dessa última categoria são chamados de receptores nucleares órfãos. A procura de ativadores para os receptores órfãos levou à descoberta de caminhos sinalizadores anteriormente desconhecidos (vide, por exemplo, Levin e outros (1992), supracitado e Heyman e outros (1992, supracitado). Por exemplo, foi relatado que ácidos biliares, que estão envolvidos em processos fisiológicos como o catabolismo do colesterol, são ligantes para o receptor farnesóide X (vide abaixo).

Como se sabe que produtos de metabolismo intermediário agem como reguladores transcricionais em bactérias e levedura, as referidas moléculas podem ter funções semelhantes em organismos superiores (vide, por exemplo, Tomkins (1975) *Science* 189:760-763 e O'Malley (1989) *Endocrinology* 1125:1119-1120). Por exemplo, um caminho biossintético em eucariotes superiores é o caminho mevalonato, que leva à síntese do colesterol, ácidos biliares, porfirina, dolicol, ubiquinona, carotenóides, retinóides, vitamina D, hormônios esteróides e proteínas farnesiladas.

Receptor Farnesóide X

O receptor farnesóide X (originalmente isolado como RIP14 (do inglês Retinoid X Receptor-Interacting Protein-14) (vide, por exemplo, Seol e outros (1995) *Mol. Endocrinol.* 9:72-85) é um membro da superfamília de receptores nucleares de hormônios e é expresso primordialmente no fígado, rins e intestino (vide, por exemplo, Seol e outros, supracitado e Forman e outros (1995) *Cell* 81:687-693). Ele funciona como um heterodímero com o receptor retinóide X (RXR) e liga-se a elementos de resposta nos promotores dos genes-alvo para regular a transcrição gênica. O heterodímero receptor farnesóide X-

RXR liga-se com maior afinidade a um elemento de resposta de repetição invertida-1 (IR-1, do inglês Inverted Repeat-1), no qual hexâmeros consenso que se ligam ao receptor são separados por um nucleotídeo. O receptor farnesóide X faz parte de um processo inter-relacionado, porquanto o receptor é ativado por ácidos biliares (produto final do metabolismo do colesterol) (vide, por exemplo, Makishima e outros (1999) *Science* 284:1362-1365, Parks e outros (1999) *Science* 284:1365-1368, Wang e outros (1999) *Mol. Cell.* 3:543-553), que servem para inibir o catabolismo do colesterol. Vide ainda Urizar e outros (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317.

Receptores Nucleares e Doença

A atividade do receptor nuclear, inclusive do receptor farnesóide X e/ou a atividade do receptor nuclear órfão têm sido implicadas em uma variedade de doenças e distúrbios, inclusive, sem limitação, hiperlipidemia e hipercolesterolemia e suas complicações, inclusive, sem limitação, doença da artéria coronária, angina pectoris, doença da artéria carótida, derrames, arteriosclerose cerebral e xantoma (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/57915), osteoporose e deficiência vitamínica (vide, por exemplo, a Patente US No. 6.316.5103), hiperlipoproteïnemia (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-01/60818), hipertrigliceridemia, lipodistrofia, doença oclusiva periférica, derrame isquêmico, hiperglicemia e diabetes mellitus (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-01/82917), distúrbios relacionados com a resistência à insulina, inclusive os estados de agrupamentos ("clusters") de doenças, condições ou distúrbios que formam a "Síndrome X", tal como intolerância à glicose, um aumento dos triglicérides plasmáticos e uma redução nas concentrações

dó colesterol de lipoproteína de alta densidade, hipertensão, hiperuricemia, partículas menores e mais densas de lipoproteína de baixa densidade e altos níveis de circulação do inibidor do ativador de plasminogênio-1, aterosclerose e cálculos biliares (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/37077), distúrbios da pele e membranas mucosas (vide, por exemplo, as Patentes U.S. Nos. 6.184.215 e 6.187.814 e a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-98/32444), obesidade, acne (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/49992) e câncer, colestase, doença de Parkinson e doença de Alzheimer (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/17334).

A atividade dos receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, tem sido implicada em processos fisiológicos inclusive, sem limitação, metabolismo, catabolismo, transporte ou absorção de triglicérides; metabolismo, catabolismo, transporte, absorção, reabsorção de ácido biliar ou composição do "pool" de ácidos biliares; metabolismo, catabolismo, transporte, absorção, ou reabsorção do colesterol. A modulação da transcrição do gene 7 α -hidroxilase (CYP7A1) do colesterol (vide por exemplo, Chiang e outros (2000) *J. Biol. Chem.* 275:10918-10924), metabolismo de HDL (vide, por exemplo, Urizar e outros (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317), hiperlipidemia, colestase e aumento do efluxo de colesterol e aumento da expressão da proteína transportadora ABC1, (do inglês ATP Binding Cassette) (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/78972) também são modulados, ou afetados de alguma maneira pelo receptor farnesóide X.

Assim sendo, há necessidade de compostos, composições e métodos para a modulação da atividade dos receptores

nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos. Esses compostos são úteis no tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios nos quais a atividade dos receptores nucleares está implicada.

O Pedido de Patente U.S. No. 60/383.574, de propriedade comum, intitulado "Moduladores Azepinoindolo e piridoindolo de receptores nucleares", depositado em 24 de maio de 2002, em nome de Martin e outros, e o Pedido de Patente U.S. No. 10/447.302, depositado em 27 de maio de 2003, em nome de Martin e outros, intitulado "Moduladores azepinoindolo e piridoindolo de receptores nucleares", que ficam incorporados ao presente em sua totalidade, por referência, descrevem novos compostos que se ligam ao receptor farnesóide X.

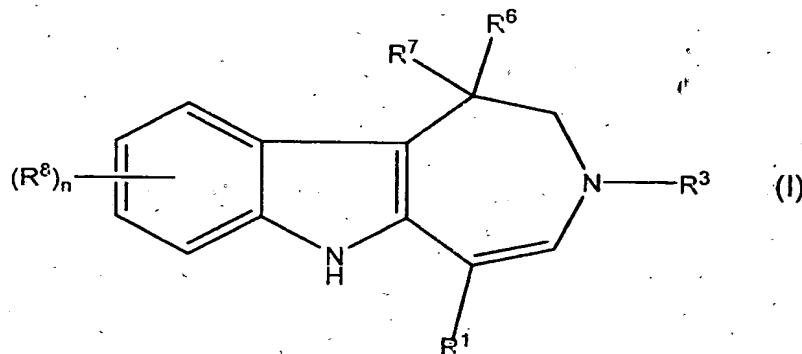
Os presentes inventores identificaram uma nova classe dos referidos compostos que exibe uma afinidade extremamente alta para o receptor farnesóide X e alta potência *in vivo*. Inesperadamente, esses compostos mostram a capacidade de reduzir os níveis plasmáticos de triglicérides e de colesterol em modelos animais normais e hiperlipidêmicos.

Sumário da Invenção

A presente invenção provê compostos para uso em composições farmacêuticas e métodos para a modulação da atividade de receptores nucleares. Em especial, provêm-se compostos para uso em composições e métodos para modular o receptor farnesóide X, e/ou receptores nucleares órfãos. Em uma incorporação, os compostos da presente invenção são agonistas do receptor farnesóide X. Em outra incorporação, os compostos da presente invenção são antagonistas do receptor farnesóide X. Em outra incorporação, os compostos da presente invenção são agonistas inversos, agonistas parciais ou antagonistas parciais do receptor farnesóide X.

Os agonistas que exibem baixa eficácia são, em certas incorporações, antagonistas.

Em uma incorporação, os compostos para uso nas composições e métodos aqui providos têm a fórmula (I):



ou um derivado farmacologicamente aceitável da mesma, onde:

R^1 é $-C(J)R^{11}$, $-C(J)OR^{11}$, ou $-C(J)NR^{10}R^{11}$;

J é uma ligação direta, O ou $-NR^{10}$;

n é de 0 a 4;

R^3 é hidrogênio, $-C(O)R^9$, ou $CON(R^{11})(R^{12})$;

R^6 ou R^7 é independentemente alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído;

R^8 é selecionado no grupo que consiste de hidróxi, alquil opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, halo, haloalquil, haloalcóxi, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-OC(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-OC(O)R^{11}$ ou $-OR^{20}$;

R^9 é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,

cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente
substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído, OR^{10} e $N(R^{12})(R^{13})$;

5 R^{10} é independentemente hidrogênio, alquil
opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído ou alquinil opcionalmente substituído;
cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil
opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
10 substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, heteroaril opcionalmente substituído,
heteroaralquil opcionalmente substituído;

cada R^{11} é independentemente selecionado no grupo que
15 consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído,
alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,
cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil
opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente
20 substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente
substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, OR^{14}
e $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{12} e R^{13} são, cada um independentemente, selecionados
25 no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente
substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente
substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil
30 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
aralquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído e heteroaralquil opcionalmente
substituído; ou R^{12} e R^{13} , juntamente com o átomo de
nitrogênio ao qual estão anexados, formam um heterociclil

opcionalmente substituído ou um heteroaril opcionalmente substituído ;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados conforme (a) ou (b), como segue: (a) R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} , cada um
5 independentemente hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído,
10 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroaralquil opcionalmente substituído; ou (b) R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais estão presos, formam um anel heterocíclico
15 opcionalmente substituído ou um anel heteroaril opcionalmente substituído; e os outros R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados conforme (a) acima;

cada R^{14} é independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído,
20 alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
25 opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$ e $-N(R^{20})(R^{21})$;

R^{15} e R^{16} são, cada um independentemente, selecionados no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente
30 substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,

aralquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente
substituído, $-OR^{18}$, SR^{18} e $N(R^{20})(R^{21})$;

ou R^{15} e R^{16} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao
5 qual estão presos, formam um anel heterociclil
opcionalmente substituído ou um anel heteroaril
opcionalmente substituído;

R^{17} é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído,
alquenil opcionalmente substituído ou alquinil
10 opcionalmente substituído;

cada R^{18} é independentemente selecionado no grupo que
consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído,
alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,
15 cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil
opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente
substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente
substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído;

20 R^{19} é alquilenos ou ligação direta:

R^{20} e R^{21} são, cada um independentemente, selecionados
no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente
substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente
25 substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil
opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
aralquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, ou heteroaralquil opcionalmente
30 substituído; ou

R^{20} e R^{21} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual
estão presos, formam um heterociclil opcionalmente
substituído, ou um heteroaril opcionalmente substituído;

cada R^{22} é independentemente selecionado no grupo que

consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil
 5 opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-R^{19}-OR^{23}$, $-R^{19}-N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{19}-C(J)R^{23}$, $-R^{19}-C(J)OR^{23}$, e
 10 $-R^{19}-C(J)N(R^{23})(R^{24})$;

cada R^{23} e R^{24} é independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
 15 opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril
 20 heteroaralquil opcionalmente substituído, $-R^{19}-OR^{25}$, $-R^{19}-N(R^{25})(R^{26})$, $-R^{19}-C(J)R^{25}$, $-R^{19}-C(J)OR^{25}$, e $-R^{19}-C(J)N(R^{25})(R^{26})$;
 ou R^{23} e R^{24} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão presos, formar um heterociclil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído;

25 cada R^{25} e R^{26} é selecionado independentemente no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
 opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído,
 30 heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído e heteroaralquil opcionalmente substituído;

todos de R^1 a R^{26} , quando substituídos, são

substituídos com um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado em Q¹;

onde Q¹ é halo, pseudo-halo, hidroxil, oxo, tio, nitrilo, nitro, formil, mercapto, amino, hidroxialquil, hidroxialquilariloxi, hidroxiaril, hidroxialquilaril, hidroxycarbonil, hidroxycarbonilalquil, alquil, haloalquil, polihaloalquil, aminoalquil, diaminoalquil, alquênil contendo de 1 a 2 ligações duplas, alquênil contendo de 1 a 2 ligações triplas, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, diaril, hidroxiaril, alquilaril, heteroaril, aralquil, aralquênil, aralquênil, alquilaralquil, heteroarilalquil, trialkilsilil, dialquilarilsilil, alquildiarilsilil, triarilsilil, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonil, alquilarilcarbonil, arilcarbonil, heterociclilcarbonil, heteroarilcarbonil, heteroarilalcóxicarbonil, alcóxicarbonil, alcóxicarbonilalquil, alcóxicarbonilariloxi, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalquil, heterociclilcarbonilalquilaril, aralcoxycarbonil, aralcoxycarbonilalquil, arilcarbonilalquil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, diarilaminocarbonil, arilalquilaminocarbonil, alcóxi, ariloxi, haloalcóxi, alcóxiariloxi, alquilariloxi, diariloxi, alquilariloxialquil, alquildiariloxi, perfluoroalcóxi, alquêniloxi, alquêniloxi, ariloxialcóxi, aralcoxiariloxi, alquilarilcicloalquiloxi, heterocicloxi, alcóxialquil, alcóxialcócualquil, alquilheteroariloxi, alquilcicloalcóxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, aralcoxí, haloariloxi, heteroariloxi, alquilheteroariloxi, alcóxicarbonilheterocicloxi, alquilcarbonilariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxycarboniloxi, alcóxiariloxi, aralcoxycarboniloxi, ureido, alquilureido, arilureido,

amino, aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil,
 arilaminoalquil, diarilaminoalquil, alquilarilaminoalquil,
 alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino,
 haloalquilarilamino, arilamino, diarilamino,
 5 alquilarilamino, aralquilamino, alquilcarbonilamino,
 aralquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino,
 alcóxicarbonilamino, aralcóxicarbonilamino,
 arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquil,
 ariloxicarbonilaminoalquil, ariloxiarilcarbonilamino,
 10 ariloxicarbonilamino, alquilenodioxialquil,
 dialquilalquilenodioxialquil, alquilsulfonilamino,
 arilsulfonilamino, azido, dialquilsfosfonil,
 alquilarilfosfonil, diarilfosfonil, alquiltio, ariltio,
 perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano,
 15 isotiociano, alquilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfinil,
 arilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil,
 dialquilaminosulfonil, arilaminosulfonil,
 diarilaminosulfonil ou alquilarilaminosulfonil; ou dois
 grupos Q^1 , que substituem átomos em um arranjo 1,2 ou 1,3,
 20 juntos formam alquilenodioxi (isto é, $-O-(CH_2)_z-O-$),
 tioalquilenoxi (isto é, $-S-(CH_2)_z-O-$) ou alquilenoditioxi
 (isto é, $-S-(CH_2)_z-S-$) onde z é 1 ou 2; e
 cada Q^1 é independentemente insubstituído ou
 substituído com um ou mais substituintes; em uma
 25 incorporação de um a três ou quatro substituintes, cada um
 independentemente selecionado em Q^2 , onde Q^2 é halo, pseudo
 halo, hidroxil, oxo, tia, nitrilo, nitro, formil, mercapto,
 amino, hidroxialquil, hidroxiaril, hidroxicarbonil, alquil,
 haloalquil, polihaloalquil, aminoalquil, diaminoalquil,
 30 alquênil contendo de 1 a 2 ligações duplas; alquênil
 contendo de 1 a 2 ligações triplas, cicloalquil,
 heterociclil, aril, heteroaril, aralquil, aralquênil,
 aralquênil, alcóxicarbonil, ariloxicarbonil,
 aralcoxicarbonil, arilcarbonilalquil, aminocarbonil,

alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilenodioxi, amino, aminoalquil, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, aralquilamino, 5 alcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, alquiltio ou ariltio.

Os referidos compostos podem ligar-se ao receptor farnesóide X com alta afinidade e modular a sua atividade. Tipicamente, esses compostos exibem um EC_{50} ou IC_{50} inferior 10 a $0,5 \mu M$ e, em algumas incorporações, inferior a cerca de 250 nM, 100 nM ou 50 nM.

Também apresentam interesse -quaisquer derivados farmacêuticamente aceitáveis, inclusive sais, ésteres, enol-éteres, enol-ésteres, solvatos, hidratos e pró-drogas 15 dos compostos descritos no presente. Os sais farmacêuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais de amino tais como, sem limitação, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, amônia, dietanolamina e outras hidroxialquilaminas, etilenodiamina, 20 N-metilglucamina, procaína, N-benzilfenetilamina, 1-para-clorobenzil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzimidazola, dietilamina e outras alquilaminas, piperazina e tris(hidrometil)aminometano; sais de metal alcalino como, por exemplo, sem limitação, lítio, potássio e sódio; sais 25 de metal alcalino terroso como, sem limitação, bário, cálcio e magnésio; sais de metal de transição como, sem limitação, zinco, alumínio e outros sais de metal como, sem limitação, fosfato de sódio hidrogênio, e fosfato dissódico; incluindo também, sem limitação, sais de ácidos 30 minerais como, sem limitação, hidrocloreto e sulfatos; e sais de ácidos orgânicos como, sem limitação, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos e fumaratos.

A presente invenção provê também composições

farmacêuticas formuladas para administração por uma rota e meios apropriados contendo concentrações efetivas de um ou mais dos compostos descritos no presente, ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, que fornecem 5 quantidades efetivas para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios que são modulados ou de qualquer outra maneira afetados pela atividade de receptores nucleares, inclusive a atividade do receptor farnesóide X e/ou de receptores nucleares órfãos, 10 ou de doenças ou distúrbios nos quais esteja implicada a atividade de receptores nucleares, inclusive a atividade do receptor farnesóide X e/ou de receptores nucleares órfãos. As quantidades e concentrações efetivas são eficazes para melhorar quaisquer dos sintomas de quaisquer das doenças ou 15 distúrbios.

Provêm-se também no presente métodos para o tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios mediados pela atividade, ou nos quais esteja implicada a atividade de receptores 20 nucleares, inclusive do receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos. Tais métodos incluem métodos para tratamento, prevenção e melhora de um ou mais sintomas de hipercolesterolemia, hiperlipoproteïnemia, 25 hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose, doença de cálculo biliar, acne vulgaris, dermatoses acneiformes, diabetes, doença de Parkinson, câncer, doença de Alzheimer, inflamação, distúrbios imunológicos, obesidade, condições 30 caracterizadas por um distúrbio da função de barreira epidérmica, hiperlipidemia, colestase, doença oclusiva periférica, derrame isquêmico, condições caracterizadas por distúrbio de diferenciação ou excesso de proliferação da epiderme ou membrana mucosa, ou distúrbios cardiovasculares, usando um ou mais dos compostos da

presente invenção, ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Provêm-se também métodos para modular a atividade de receptores nucleares, inclusive do receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, usando os compostos e composições descritos no presente. Os compostos e composições descritos no presente são ativos em ensaios que medem a atividade de receptores nucleares, inclusive do receptor farnesóide X e/ou de receptores nucleares órfãos, inclusive os ensaios descritos no presente. Esses métodos incluem a inibição e supra-regulação da atividade dos receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos.

Provêm-se ainda métodos para reduzir os níveis de colesterol em um sujeito que disso tem necessidade, por meio da administração de um ou mais compostos ou composições da presente invenção.

Provêm-se métodos para modular o metabolismo do colesterol usando os compostos e composições da presente invenção.

Provêm-se também métodos para tratar, prevenir, inibir ou melhorar um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios que são afetados pelos níveis de colesterol, triglicérides ou ácido biliar, por meio da administração de um ou mais dos compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se ainda métodos para reduzir os níveis plasmáticos de colesterol e para modular direta ou indiretamente o metabolismo, o catabolismo, a síntese, a absorção, a reabsorção, a secreção ou a excreção do colesterol por meio da administração dos compostos e composições reivindicados, descritos no presente.

Provêm-se métodos para reduzir os níveis plasmáticos de triglicérides e para modular, direta ou indiretamente, o metabolismo, catabolismo, síntese, absorção, reabsorção,

secreção ou excreção de triglicérides por meio da administração dos compostos e composições reivindicados, descritos no presente.

5 A presente invenção provê também métodos para reduzir os níveis de ácido biliar e para modular direta ou indiretamente o metabolismo, o catabolismo, a síntese, a absorção, a reabsorção, a secreção, a excreção ou a composição do "pool" de ácidos biliares, por meio da administração dos compostos e composições reivindicados,
10 descritos no presente.

Também provêm-se métodos para tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio que afete os níveis de colesterol, triglicérides, ou ácido biliar, ou qualquer combinação entre esses,
15 usando-se os compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se métodos para o tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais sintomas de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia e lipodistrofia, bem como para o tratamento
20 das suas complicações.

A presente invenção provê ainda métodos para o tratamento, prevenção, ou melhora de um ou mais sintomas de aterosclerose, doença aterosclerótica, eventos de doença aterosclerótica e doenças cardiovasculares
25 ateroscleróticas.

Adicionalmente, esta invenção provê um método para prevenir, inibir ou reduzir o risco de uma primeira ou subsequente ocorrência de um evento de doença aterosclerótica, que consiste na administração de uma
30 quantidade profilaticamente efetiva de um composto ou composição da presente invenção a um paciente que apresente risco de um tal evento. O paciente pode já ter a doença aterosclerótica por ocasião da administração, ou pode apresentar risco de desenvolvê-la.

Sob um outro aspecto, o método desta invenção também serve para remover colesterol de depósitos teciduais, tais como placas ateroscleróticas ou xantomas em um paciente com doença aterosclerótica manifestada por sinais clínicos tais como angina, claudicação, sopro, um paciente que tenha sofrido um infarto do miocárdio ou ataque isquêmico transiente, ou um paciente diagnosticado por angiografia, sonografia ou MRI (do inglês Magnetic Resonance Imaging).

Provêm-se também métodos para o tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais dos sintomas de diabetes mellitus, bem como para tratar as complicações de diabetes mellitus usando os compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se ainda métodos para tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais dos sintomas da insensibilidade ou resistência à insulina, bem como para tratamento das complicações da insensibilidade ou resistência à insulina, usando os compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se métodos para tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais dos sintomas de hiperglicemia, bem como para o tratamento das complicações da hiperglicemia usando os compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se também métodos para tratamento, prevenção, inibição ou melhora de quaisquer distúrbios relacionados com diabetes, hiperglicemia ou resistência à insulina, inclusive o agrupamento de estados de doença, condições ou distúrbios que compõem a "Síndrome X".

Adicionalmente, a presente invenção provê um método para prevenir, inibir ou reduzir o risco de um paciente desenvolver hiperglicemia, resistência à insulina ou diabetes, que consiste na administração de uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto ou composição da presente invenção a um paciente que apresente risco de

sofrer um evento como esse.

Provêm-se ainda no presente métodos para tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais sintomas de colestase, bem como para o tratamento das complicações da colestase, administrando-se um composto ou composição aqui descritos.

Desse modo, os compostos ou composições descritos no presente podem ser usados para o tratamento, prevenção, inibição ou melhora de um ou mais sintomas de colestase intra-hepática ou extra-hepática, inclusive, sem limitação, atresia biliar, colestase obstétrica, colestase neonatal, colestase induzida por droga, colestase originária da infecção por Hepatitis C, doença colestática crônica do fígado, como cirrose biliar primária (PBC, do inglês Primary Biliary Cirrhosis) e colangite esclerosante primária (PSC, do inglês Primary Sclerosing Cholangitis)

A presente invenção provê ainda métodos para o tratamento da obesidade, bem como para o tratamento das complicações da obesidade, administrando-se um composto ou composição da presente invenção.

Também se contempla no presente uma terapia combinada, usando um ou mais compostos ou composições aqui descritos, ou um derivado farmacologicamente aceitável dos mesmos, em combinação com um ou mais dos seguintes: agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes elevadores do HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores da síntese do colesterol (como os inibidores de HMG CoA redutase, tais como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rivastatina), inibidores da acil-coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inibidores da absorção de colesterol, sequestradores de ácido biliar (tais como resinas trocadoras de anions, ou aminas quaternárias (por exemplo, colestiramina ou colestipol)), indutores do

receptor da lipoproteína de baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B6, vitamina B12, vitaminas anti-oxidantes, Beta-bloqueadores, agentes anti-diabetes, antagonistas da angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores da agregação plaquetária, antagonistas do receptor de fibrinogênio, agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR (do inglês Liver X Receptor) α ou β , aspirina ou derivados de ácido fibríco.

10 O composto ou composição descrito(a) no presente, ou seu derivado farmacêuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, anteriormente ou posteriormente à administração de um ou mais dos agentes acima. A presente invenção provê também composições farmacêuticas que contêm

15 um composto da presente invenção e um ou mais dos agentes acima.

Na prática dos métodos, são administradas ao indivíduo que exibe sintomas das doenças ou distúrbios citados abaixo, quantidades efetivas dos compostos ou composições

20 contendo concentrações terapeuticamente efetivas dos compostos que são formulados para administração sistêmica, inclusive administração parenteral, oral ou intravenosa, ou para aplicação local ou tópica para o tratamento de doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, inclusive o

25 receptor farnesóide X e/ou receptor nuclear órfão, ou doenças ou distúrbios nos quais está implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou atividade de receptor nuclear órfão, inclusive, sem limitação, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia,

30 hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose, doença de cálculo biliar, acne vulgaris, dermatoses acneiformes, diabetes, doença de Parkinson, câncer, doença de Alzheimer, inflamação, distúrbios imunológicos, distúrbios lipídicos,

obesidade, condições caracterizadas por um distúrbio da função de barreira epidérmica, hiperlipidemia, colestase, doença oclusiva periférica, derrame isquêmico, condições caracterizadas por distúrbio de diferenciação ou excesso de proliferação da epiderme ou membrana mucosa, ou distúrbios cardiovasculares. As quantidades são efetivas para melhorar ou eliminar um ou mais sintomas das doenças ou distúrbios.

A presente invenção provê artigos industriais contendo material de embalagem, um composto ou composição ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo, descrito no presente, que é efetivo para a modulação da atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptor nuclear órfão, ou doenças ou distúrbios em que está implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive do receptor farnesóide X e/ou de receptores nucleares órfãos, dentro da embalagem, e um rótulo que indica que o composto ou composição, ou seu derivado farmacêuticamente aceitável, é usado para modulação da atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou doenças ou distúrbios em que está implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptor nuclear órfão.

Breve Descrição dos Desenhos

FIG. 1: Efeitos do Composto em Camundongos Normolipidêmicos

A Figura 1 mostra os níveis plasmáticos de triglicérides em camundongos C57BL/6 machos tratados

diariamente ou com o Composto A (Figura 1A), ou com o Composto B (Figura 1B), por gavagem oral, com doses de 0,1 mg/kg/dia (triângulos preenchidos), 1,0 mg/kg/dia (triângulos invertidos preenchidos) ou 10 mg/kg/dia (losangos) por 7 dias (n=6/grupo), em comparação com veículo somente (quadrados preenchidos).

FIG. 2: Efeitos do Composto em Camundongos LDLR^{-/-} com Hiperlipidemia Induzida por Dieta

A Figura 2A mostra os níveis plasmáticos de triglicérides em camundongos LDLR^{-/-} machos alimentados com uma dieta "ocidental" (~21% gordura, 0,02% colesterol p/p) *ad libidum* por duas semanas, antes e durante o tratamento diário com o Composto C, por gavagem oral, com doses de 10 mg/kg/dia por 7 dias (n=9-10/grupo) (triângulos preenchidos) em comparação com controles tratados com veículo (quadrados preenchidos). A Figura 2B mostra os níveis plasmáticos de colesterol nos mesmos camundongos tratados com Composto C (triângulos preenchidos) em comparação com controles tratados com veículo (quadrados preenchidos).

FIG. 3: Efeitos a Longo Prazo do Composto C em Camundongos LDLR^{-/-} com Hiperlipidemia Induzida por Dieta

A Figura 3A mostra os níveis plasmáticos de triglicérides em camundongos LDLR^{-/-} alimentados com uma dieta "ocidental" (21% gordura, 0,02% colesterol p/p) *ad libidum*, por 3 semanas antes e durante o tratamento com Composto B por gavagem oral, com uma dose de 10 mg/kg/dia por 6 semanas (n=12-16/grupo), em comparação com controles tratados com veículo (quadrados preenchidos). A Figura 3B mostra os níveis plasmáticos de colesterol nos mesmos camundongos tratados com Composto B (triângulos preenchidos) em comparação com os controles tratados com veículo (quadrados preenchidos).

Descrição Detalhada da Invenção

A. Definições

A não ser quando definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados no presente têm o mesmo significado comumente entendido pelos profissionais experientes na técnica à qual pertence a presente invenção. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações ficam aqui incorporados por referência em sua totalidade. Caso haja uma pluralidade de definições para um termo usado no presente, os termos citados nesta seção prevalecerão, a não ser quando afirmado em contrário.

Quando usado no presente, o termo receptor nuclear designa um membro de uma superfamília de proteínas reguladoras que são receptoras para, por exemplo, esteróides, retinóides, vitamina D e hormônios da tireóide. Essas proteínas se ligam a elementos cis-atuantes nos promotores de seus genes-alvo e modulam a expressão gênica em resposta a um ligando para os mesmos. Os receptores nucleares podem ser classificados com base em suas propriedades de ligação com DNA. Por exemplo, os receptores de glucocorticóide, estrógeno, andrógeno, progestina e mineralocorticóide ligam-se como homodímeros a elementos de resposta hormonal (HREs) organizados como repetições invertidas. Outro exemplo são os receptores, inclusive os ativados por ácido retinóico, hormônio da tireóide, vitamina D3, ácidos graxos/proliferadores de peroxissoma e ecdisona, que se ligam a HREs como heterodímeros com um parceiro em comum, o receptor retinóide X (RXR). Entre esses últimos receptores está o receptor farnesóide X.

Quando usado no presente, o termo receptor nuclear órfão designa um produto gênico que incorpora as características estruturais de um receptor nuclear que foi identificado sem qualquer conhecimento anterior de sua associação com um ligando putativo e/ou para o qual o ligando natural é desconhecido. Conforme essa definição, os

receptores nucleares órfãos incluem, sem limitação, os receptores farnesóide X, os receptores hepáticos X (LXR α e β), receptor retinóide X (RXR α , β e γ) e receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR α , β e γ)
5 (vide Giguere, *Endocrine Reviews* (1999), Vol. 20, No. 5:689-725).

Quando usado no presente, o termo receptor farnesóide X refere-se a todas as formas mamíferas do referido receptor, inclusive, por exemplo, isoformas de "splice"
10 alternativas e isoformas naturalmente ocorrentes (vide, por exemplo, Huber e outros, *Gene* (2002), Vol. 290:35-43). Espécies representativas do receptor farnesóide X incluem, sem limitação, as formas de rato (No. de acesso GenBank NM 021745), de camundongo (No. de Acesso GenBank NM_009108) e
15 humana do receptor (No. de Acesso GenBank NM_005123).

Quando usado no presente documento, derivados farmaceuticamente aceitáveis de um composto incluem sais, ésteres, enol-ésteres, acetais, cetais, ortoésteres, hemiacetais, hemicetais, ácidos, bases, solvatos, hidratos
20 ou pró-drogas do mesmo. Tais derivados podem ser prontamente preparados pelos profissionais experientes nessa arte, usando métodos conhecidos para essa derivatização. Os compostos produzidos podem ser administrados a animais ou humanos sem efeitos tóxicos
25 substanciais e são ou farmaceuticamente ativos, ou são pró-drogas. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais de amino, tais como, sem limitação, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, amônia, dietanolamina e outras hidroxialquilaminas, etilenodiamina,
30 N-metilglucamina, procaína, N-benzilfenetilamina, 1-para-clorobenzil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzimidazola, dietilamina e outras alquilaminas, piperazina e tris(hidrometil)aminometano; sais de metal alcalino como, por exemplo, sem limitação, lítio, potássio e sódio; sais

- de metal alcalino terroso como, bário, cálcio e magnésio, sem limitação; sais de metal de transição como, sem limitação, zinco; e outros sais de metal como, sem limitação, fosfato de sódio hidrogênio, e fosfato dissódico; incluindo também, sem limitação, sais de ácidos minerais como, sem limitação, hidrocloreto e sulfatos; e sais de ácidos orgânicos como, sem limitação, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbates, succinatos, butiratos, valeratos e fumaratos. Ésteres farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, alquil, alquênil, alquinil, aril, heteroaril, aralquil, heteroaralquil, cicloalquil e heterocíclico ésteres de grupos ácidos, inclusive, mas sem limitação, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfônicos, ácidos sulfinícos e ácidos borônicos. Enol-éteres farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, derivados com a fórmula $C=C(OR)$ onde R é hidrogênio, alquil, alquênil, alquinil, aril, heteroaril, aralquil, heteroaralquil, cicloalquil ou heterocíclico. Enol-ésteres farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, derivados com fórmula $C=C(OC(O)R)$, onde R é hidrogênio, alquil, alquênil, alquinil, aril, heteroaril, aralquil, heteroaralquil, cicloalquil ou heterocíclico. Solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis são complexos de um composto com uma ou mais moléculas de solvente ou água, ou de 1 a cerca de 100, ou de 1 a cerca de 10, ou de um a cerca de 2, 3, ou 4 moléculas de solvente ou água.

- A derivatização de drogas contendo um carbonil, carboxílico, amina, amidina, é bastante conhecida pelos profissionais experientes nessa arte! Camille Georges Wermuth, *Practice of Medicinal Chemistry, Second Ed.* (2003); Shan, D., Nicolau, M., Buchardt, R., Wang B., J. *Pharm.Sci*, 86(7):765-767 (1997); "Prodrug Strategies based

on *Intramolecular Cyclization Reaction*"; pró-drogas são convertidas em drogas ativas por transformação metabólica. São descritos vários mecanismos de ativação de drogas, tais como pró-drogas ligadas a um veículo para vários grupos funcionais, pró-drogas bipartidas ligadas a um veículo, ou drogas tripartidas. De Clerq, E. e outros, "Antiviral Drugs-development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy", *Brit. J. Pharm.*, 147:1-11(2006); Silverman, R. *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd. Ed.

Os compostos da presente invenção que têm uma porção -OH, -NH-, -SH, ou -COOH podem ter, presa através da mesma, uma porção formadora de pró-droga que é removida por processos metabólicos para liberar os compostos desta invenção que têm a porção -OH, -NH-, -SH, ou -COOH livre. Pró-drogas são úteis para ajustar as propriedades farmacocinéticas dos compostos da presente invenção e seus sais, como solubilidade, hidrofobicidade, absorção no trato gastrointestinal, biodisponibilidade, penetração tecidual, e taxa de liberação. Os profissionais experientes nessa arte têm o conhecimento e os meios para realizar isso sem muita experimentação indevida. Várias formas de pró-drogas são bem conhecidas na arte. Para conhecer exemplos desses derivados pró-drogas, vide, por exemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 e *Method in Enzymology*, Widder, K. e outros, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, 309-396.

Quando usado no presente documento, o termo tratamento designa qualquer maneira pela qual um ou mais dos sintomas de uma doença ou distúrbio são melhorados ou benéficamente alterados. Tratamento também abrange qualquer uso farmacêutico das composições da presente invenção, tal como uso para tratar doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, ou doenças ou distúrbios nos quais esteja

implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive do receptor farnesóide X ou a atividade de receptor nuclear órfão.

Quando usada no presente documento, a expressão
5 melhora dos sintomas de um distúrbio em particular por meio da administração de um composto ou composição farmacêutica em particular refere-se a qualquer diminuição, seja permanente ou temporária, duradoura ou passageira, que possa ser atribuída ou associada à administração da
10 composição.

Quando usado no presente documento, IC_{50} refere-se a uma quantidade, concentração ou dosagem de um determinado composto testado que alcança uma inibição de 50% de uma resposta máxima, tal como modulação da atividade de
15 receptor nuclear, inclusive o farnesóide X, em um ensaio para medir a referida resposta.

Quando usado no presente documento, EC_{50} refere-se a uma quantidade, concentração ou dosagem de um determinado composto testado, que obtém uma resposta dose-dependente de
20 50% da expressão máxima de uma determinada resposta que é induzida, provocada ou potencializada pelo referido composto testado.

Quando usado no presente, o termo pró-droga designa um composto que, mediante administração *in vivo*, é
25 metabolizado por uma ou mais etapas ou processos, ou é convertido de alguma outra maneira na forma biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa do composto. Para produzir uma pró-droga, o composto farmacologicamente ativo é modificado de tal modo que o composto ativo se
30 regenera por processos metabólicos. A pró-droga pode ser configurada para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de uma droga, para mascarar efeitos colaterais ou toxicidade, para melhorar o sabor de uma droga ou para alterar outras características ou

propriedades de uma droga. Por terem conhecimento dos processos farmacodinâmicos e do metabolismo das drogas *in vivo*, os profissionais com experiência nessa arte podem, assim que um composto farmacologicamente ativo é conhecido, criar pró-drogas do referido composto (vide, por exemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry - A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

O termo "pró-drogas", do modo como é usado no presente documento, destina-se a incluir quaisquer veículos ligados covalentemente que liberem uma droga mãe ativa da presente invenção *in vivo*, quando a referida pró-droga for administrada a um paciente. Como é sabido que as pró-drogas acentuam muitas qualidades desejáveis das substâncias farmacêuticas (isto é, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc.), os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de pró-drogas. Assim sendo, o profissional experiente poderá reconhecer que a presente invenção abrange pró-drogas dos compostos aqui reivindicados, métodos para a sua administração, e composições que os contêm. As pró-drogas da presente invenção são preparadas modificando-se grupos funcionais presentes no composto de tal modo que as modificações são clivadas, em manipulação de rotina ou *in vivo*, para formar o composto mãe. A transformação *in vivo* pode ser, por exemplo, o resultado de alguns processos metabólicos, tal como a hidrólise química ou enzimática de um éster carboxílico, fosfórico ou sulfato, ou redução ou oxidação de uma funcionalidade suscetível. Pró-drogas incluem compostos da presente invenção nos quais um grupo hidroxil, amino ou sulfidril liga-se a qualquer grupo que, quando a pró-droga da presente invenção é administrada a um paciente, ela se cliva para formar um grupo hidroxil livre, amino livre, ou sulfidril livre, respectivamente. Grupos

funcionais que podem ser transformados rapidamente, por clivagem metabólica *in vivo*, formam uma classe de grupos reativos com o grupo carboxil dos compostos desta invenção. Eles incluem, sem limitação, grupos como alcanoil (como acetil, propionil, butiril e semelhantes), aroil insubstituído e substituído (como benzoil e benzoil substituído), alcoxycarbonil (como etoxycarbonil), trialkylsilyl (como trimetil e triethylsilyl), monoésteres formados com ácidos dicarboxílicos (como succinil) e semelhantes. Por causa da facilidade com que os grupos metabolicamente cliváveis dos compostos úteis desta invenção são clivados *in vivo*, os compostos que contêm tais grupos podem agir como pró-drogas. Os compostos que contêm os grupos metabolicamente cliváveis têm a vantagem de poderem exibir uma biodisponibilidade aprimorada como resultado da maior solubilidade e/ou taxa de absorção conferida ao composto mãe por virtude da presença do grupo metabolicamente clivável. Uma discussão minuciosa sobre pró-drogas pode ser encontrada em *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; *Methods in Enzymology*, K. Widder e outros, Academic Press, 42, p. 309-396, 1985; *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard, ed., Capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" p. 113-191, 1991; *Advanced Drug Delivery Reviews*, H. Bundgaard, 8, p. 1-38, 1992; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, p. 285, 1988; *Chem. Pharm. Bull.*, N. Nakeya e outros, 32, p. 692, 1984; *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, T. Higuchi e V. Stella, Vol. 14 de *A.C.S. Symposium Series*, and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987; Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 3:1-38, que ficam incorporados ao presente por referência.

Quando os compostos descritos no presente contêm

ligações olefinicas duplas ou outros centros de assimetria geométrica e, a não ser quando especificado em contrário, os compostos incluem ambos os isômeros geométricos, E e Z. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas devem ser incluídas.

Deve ficar entendido que os compostos providos pela presente invenção podem conter centros quirais. Tais centros quirais podem ser ou de configuração (R), ou de configuração (S), ou podem ainda ser uma mistura das duas.

Assim, os compostos descritos no presente, podem ser enantiomericamente puros, ou ser misturas estereoisoméricas ou diastereoméricas. No caso de resíduos de aminoácidos, tais resíduos podem ter a forma L ou D. A configuração para os resíduos de aminoácidos naturalmente ocorrentes

geralmente é L. Quando não for especificado, o resíduo será da forma L. Quando usado no presente documento, o termo "aminoácido" refere-se a α -aminoácidos que são racêmicos, ou de configuração D ou L. A designação "d" precedendo uma designação de aminoácido (por exemplo, dAla, dSer, dVal, etc.)

refere-se ao isômero D do aminoácido. A designação "dl" precedendo uma designação de aminoácido (por exemplo, dlPip) refere-se a uma mistura dos isômeros D e L do aminoácido. Deve-se entender que os centros quirais dos compostos providos pela presente invenção podem submeter-se

a epimerização in vivo. Assim sendo, o profissional experiente na arte reconhecerá que a administração de um composto em sua forma (R) é equivalente, no caso dos compostos que são submetidos a epimerização in vivo, à administração do composto em sua forma (S).

Isômeros (+) e (-), (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)-oticamente ativos podem ser preparados usando-se sintons quirais ou reagentes quirais, ou podem ser resolvidos usando-se técnicas convencionais, tal como HPLC de fase reversa.

Quando usada no presente documento a expressão substancialmente puro significa suficientemente homogêneo para parecer isento de impurezas prontamente detectáveis conforme determinam os métodos de análise padronizados, tais como cromatografia de camada fina (TLC, do inglês *Thin Layer Chromatography*), eletroforese em gel, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) e espectrometria de massa (MS, do inglês *Mass Spectrometry*), usados pelos profissionais experientes na arte para avaliar a referida pureza, ou tão puro que uma purificação adicional não alteraria de modo detectável as propriedades físicas e químicas, tais como as atividades enzimáticas e biológicas, da substância. Os métodos para purificação dos compostos, para que se produzam compostos substancialmente puros quimicamente, são conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Um composto substancialmente puro quimicamente pode, entretanto, ser uma mistura de estereoisômeros. Nesses casos, a purificação adicional pode aumentar a atividade específica do composto.

Quando usados no presente, "alquil", "alquenil" e "alquinil" são cadeias de hidrocarbonato ramificadas ou retas e, a não ser quando especificado em contrário, contêm de 1 a 20 carbonos ou de 2 a 20 carbonos, preferivelmente de 1 a 16 carbonos, ou de 2 a 16 carbonos. As cadeias de carbono de alquenil que têm de 2 a 20 carbonos, em certas incorporações, contêm de 1 a 8 ligações duplas e cadeias de carbono de alquinil que têm de 2 a 16 carbonos, em certas incorporações, contêm de 1 a 5 ligações duplas. As cadeias de carbono de alquinil que têm de 2 a 20 carbonos, em certas incorporações, contêm de 1 a 8 ligações triplas, e as cadeias de carbono de alquinil que têm de 2 a 16 carbonos, em algumas incorporações, contêm de 1 a 5 ligações triplas. Exemplos de grupos alquil, alquenil e

alquinil da presente invenção incluem, sem limitação, metil, etil, propil, isopropil, isobutil, n-butil, sec-butil, tert-butil, isopentil, neopentil, tert-pentil, isohexil, alil (propenil) e propargil (propinil). Quando
 5 usado no presente, alquil inferior, alquenil inferior e alquinil inferior referem-se a cadeias de carbono que têm de cerca de 1 ou cerca de 2 carbonos até cerca de 6 carbonos. Quando usado no presente, "alqu(en)(in)il" refere-se a um grupo alquil que contém no mínimo uma
 10 ligação dupla e no mínimo uma ligação tripla.

Quando usado no presente, o termo "alquilenos" refere-se a um grupo hidrocarboneto divalente reto, ramificado ou cíclico no qual o alquilenos está preso ao restante da molécula por meio de duas diferentes ligações no alquilenos.
 15 Em uma incorporação o alquilenos tem de 1 a 20 átomos de carbono, em outra incorporação o alquilenos tem de 1 a 12 carbonos. O termo "alquilenos inferior" refere-se a grupos alquilenos que têm de 1 a 6 carbonos. Em certas incorporações, os grupos alquilenos são alquilenos inferior, inclusive alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono.
 20

Quando usado no presente, "alquilideno" refere-se a um grupo divalente, tal como $=CR^pR^q$, no qual o alquilideno está preso a um átomo de outro grupo por meio do mesmo carbono no alquilideno, formando uma dupla ligação. Os
 25 grupos alquilideno incluem, sem limitação, metilideno ($=CH_2$) e etilideno ($=CHCH_3$). Alquilidenos podem ser opcionalmente substituídos com substituintes halo, ciano, nitro, haloalquil ou pseudo-halo. Quando usado no presente, "arilalquilideno" refere-se a um grupo alquilideno no qual
 30 ou R^p ou R^q é um grupo aril; "heteroaralquilideno" refere-se a um grupo alquilideno no qual R^p ou R^q é um grupo heteroaril; "cicloalquilideno" refere-se a um grupo alquilideno no qual R^p e R^q , juntamente com o carbono ao qual estão presos, formam um grupo cicloalquil, ou onde

pelo menos um dentre R^p e R^q é um anel cicloalquil, e "heterociclicilideno", refere-se a um grupo alquilideno em que R^p e R^q , juntamente com o carbono ao qual estão presos, formam um grupo heterociclicil, ou em que pelo menos um entre

5 R^p e R^q é um anel heterociclicil.

Quando usado no presente, o termo "amidino" refere-se a um radical que tem a fórmula $-C(=NR^m)N(R^n)R^o$, onde R^m , R^n e R^o são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquil.

Quando usado no presente, "aralquil" refere-se a um

10 radical com a fórmula $-R^aR^d$, onde R^a é um radical alquil conforme definição acima, substituído por R^d , um radical aril conforme definição no presente documento, por exemplo, benzil. Ambos os radicais, alquil e aril, podem ser substituídos opcionalmente, conforme descrição no presente

15 documento.

Quando usado no presente documento, "aril" refere-se a um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático contendo de 6 a 19 átomos de carbono, onde o sistema de anel pode ser parcial ou completamente saturado. Os grupos

20 aril incluem, sem limitação, grupos como fluorenil insubstituído ou substituído, fênil insubstituído ou substituído, e naftil insubstituído ou substituído.

Quando usado no presente, "cicloalquil" refere-se a um sistema de anel monocíclico ou multicíclico saturado, em

25 certas incorporações de 3 a 10 átomos de carbono, em outras incorporações de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenil e cicloalquinil referem-se a sistemas de anel monocíclico ou multicíclico que incluem, respectivamente, pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma ligação tripla. Os grupos

30 cicloalquenil e cicloalquinil podem, em certas incorporações, conter de 3 a 10 átomos de carbono, com grupos cicloalquenil, em ainda outras incorporações, contendo de 4 a 7 átomos de carbono e com grupos cicloalquinil, em outras incorporações, contendo de 8 a 10

átomos de carbono. Os sistemas de anéis dos grupos cicloalquil, cicloalquenil e cicloalquinil podem ser compostos de um anel, ou dois ou mais anéis que podem ser unidos por fusão, ponte ou espiral. "Cicloalqu(en)(in)il"

5 refere-se a um grupo cicloalquil que contém pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma ligação tripla.

Quando usado no presente documento, o termo "cicloalquilalquil" refere-se a um radical com a fórmula $-R^aR^b$, onde R^a é um radical alquil conforme definição acima e R^b é um radical cicloalquil conforme definição acima. O

10 radical alquil e o radical cicloalquil podem ser substituídos opcionalmente conforme definido acima.

Quando usado no presente, o termo "guanidino" refere-se a um radical que tem a fórmula $-N(R^p)C(=NR^q)NR^rR^s$, em que

15 R^p , R^q , R^r e R^s são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquil.

Quando usado no presente documento, "heteroaralquil" refere-se a um radical que tem a fórmula R^aR^e , onde R^a é um radical alquil conforme definido acima e R^e é um radical

20 heteroaril conforme definição no presente documento. O radical alquil e o radical heteroaril podem ser opcionalmente substituídos, conforme definição no presente documento.

Quando usado no presente, o termo "heteroaril" refere-se a um anel heterocíclico aromático monocíclico ou

25 multicíclico, conforme definição no presente. Em certas incorporações, cerca de 5 a cerca de 15 membros onde um ou mais (em uma incorporação, de 1 a 3), dos átomos no sistema de anel são heteroátomos, isto é, um elemento que não é

30 carbono, inclusive, sem limitação, nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O grupo heteroaril pode ser opcionalmente fundido a um anel benzeno. Os grupos heteroaril incluem, sem limitação, furil, imidazolil, pirimidinil, tetrazolil, fienil, piridil, pirrolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil,

isoxazolil, triazolil, quinolinil e isoquinolinil.

Quando usado no presente documento, um grupo "heteroarila" é um grupo heteroaril que é carregado positivamente em um ou mais dos heteroátomos.

- 5 Quando usado no presente, o termo "heterociclil" refere-se a um anel radical estável de 3 a 18 membros que consiste de átomos de carbono e de 1 a 5 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para fins da presente invenção, o radical
- 10 heterociclil pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel de fusão ou ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclil podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio
- 15 pode ser opcionalmente quaternizado, e o radical do anel pode ser aromático ou saturado parcial ou completamente. Exemplos desses radicais heterociclil incluem, sem limitação, azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzotiadiazolil,
- 20 benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotiofenil, benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil; carbazolil, cinolinil, dioxolanil, dibenzofuranil, decaidroisoquinolil, furanil,
- 25 furanonil, isotiazolil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizininil, isoxazolil, isoxazolidinil, morfolinil, naftiridinil, oxadiazolil, octaidroindolil, octaidroisoindolil,
- 30 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxazolidinil, oxiranil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirrolidinil, pirazolil, pirazolidinil,

piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiazolidinil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, tetraidrofuril, triazinil, 5 tetraidropiraniil, tiofenil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, e tiamorfolinil sulfona.

Quando usado no presente documento, o termo "heterocicliclilalquil" refere-se a um radical com a fórmula $-R^aR^c$, onde R^a é um radical alquil conforme definição acima e R^c é um radical heterocicliclil conforme definição no 10 presente. O radical alquil e o radical heterocicliclil podem ser opcionalmente substituídos conforme definição no presente.

Quando usado no presente documento, o termo "aralquil" 15 refere-se a um radical que tem a fórmula $-R^aR^d$, onde R^a é um radical do grupo alquil conforme definição no presente e R^d é um radical aril conforme definido no presente. O radical alquil e o radical aril podem ser opcionalmente substituídos conforme definição no presente.

20 Quando usado no presente, "halo", "halogênio", ou "haletos" referem-se a F, Cl, Br ou I.

Quando usados no presente, grupos pseudo-haletos ou pseudo-halo são grupos que têm um comportamento substancialmente semelhante ao dos haletos. Tais compostos 25 podem ser usados da mesma maneira e tratados do mesmo modo que os haletos. Os pseudo-haletos incluem, sem limitação, cianeto, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi e azido.

Quando usado no presente documento, "haloalquil" 30 refere-se a um grupo alquil no qual um ou mais dos átomos de hidrogênio são repostos por halogênio. Tais grupos incluem, sem limitação, clorometil, trifluorometil e 1-cloro-2-fluoretil.

Quando usado no presente, "hidrazono" refere-se a um

grupo divalente como $=NNR^1$ que está preso a um átomo de carbono de outro grupo, formando uma ligação dupla, onde R^1 é hidrogênio ou alquil.

Quando usado no presente, "imino" refere-se a um grupo divalente como $=NR$, que está preso a um átomo de carbono de outro grupo, formando uma ligação dupla, onde R é hidrogênio ou alquil.

"Alquil opcionalmente substituído", "alquenil opcionalmente substituído" e "alquinil opcionalmente substituído" referem-se a radicais alquil, radicais alquenil e radicais alquinil, conforme definição no presente, respectivamente, que podem ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, independentemente selecionados no grupo que consiste de nitro, halo, azido, ciano, cicloalquil, heteroaril, heterociclil, $-OR_x$, $-N(R_y)(R_z)$, $-SR_x$, $-C(J)R_x$, $-C(J)OR_x$, $-C(J)N(R_y)(R_z)$, $-C(J)SR_x$, $-S(O)tR_x$ (onde t é 1 ou 2), $-OC(J)R_x$, $-OC(J)OR_x$, $-OC(J)N(R_y)(R_z)$, $-OC(J)SR_x$, $-N(R_x)C(J)R_x$, $-N(R_x)C(J)OR_x$, $-N(R_x)C(J)N(R_y)(R_z)$, $-N(R_x)C(J)SR_x$, $-Si(R_w)_3$, $-N(R_x)S(O)_2R_w$, $-N(R_x)S(O)_2N(R_y)(R_z)$, $-S(O)_2N(R_y)(R_z)$, $-N(R_x)C(J)R_x$, $-P(O)(R_v)_2$, $-OP(O)(R_v)_2$, $-C(J)N(R_x)S(O)_2R_x$, $-C(J)N(R_x)N(R_x)S(O)_2R_x$, $-C(R_x)=N(OR_x)$, e $-C(R_x)=NN(R_y)(R_z)$, onde cada R_x é independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, ou heteroaralquil; R_y e R_z são cada um independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, ou heteroaralquil; ou R_y e R_z , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão presos, formam um heterociclil ou heteroaril; cada R_w é independentemente alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, ou

heteroaralquil; cada Rv é independentemente alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroaralquil, hidróxi, -ORx ou -N(Ry)(Rz); e
 5 cada J é independentemente O, NRx ou S.

"Aril opcionalmente substituído", "aralquil opcionalmente substituído", "cicloalquil opcionalmente substituído", "cicloalquilalquil opcionalmente substituído", "heteroaril opcionalmente substituído",
 10 "heteroaralquil opcionalmente substituído", "heterociclil opcionalmente substituído", e "heterociclilalquil opcionalmente substituído" referem-se, respectivamente, a radicais aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e
 15 heteroaralquil, conforme definição no presente, que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste de nitro, halo, azido, ciano, alquil, haloalquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril,
 20 aralquil, heteroaril, heteroaralquil, -Ru-ORx, -Ru-N(Ry)(Rz), -Ru-SRx, -Ru-C(J)Rx, -R-C(J)ORx, -Ru-C(J)N(Ry)(Rz), -Ru-C(J)SRx, -Ru-S(O)tRx (onde t é 1 ou 2), -Ru-OC(J)Rx, -Ru-OC(J)ORx, -Ru-OC(J)N(Ry)(Rz), -Ru-OC(J)SRx, -Ru-N(Rx)C(J)Rx, -Ru-N(Rx)C(J)ORx, -Ru-
 25 N(Rx)C(J)N(Ry)(Rz), -Ru-N(Rx)C(J)SRx, -Ru-Si(Rw)3, -Ru-N(Rx)S(O)2Rw, -Ru-N(Rx)S(O)2N(Ry)(Rz), -Ru-S(O)2N(Ry)(Rz), -Ru-N(Rx)C(J)Rx, -Ru-P(O)(Rv)2, -Ru-OP(O)(Rv)2, -Ru-C(J)N(Rx)S(O)2Rx, -Ru-C(J)N(Rx)N(Rx)S(O)2Rx, -Ru-C(Rx)=N(ORx), e -Ru-C(Rx)=NN(Ry)(Rz), em que cada Ru é
 30 independentemente alquilenos ou uma ligação direta; cada Rv é independentemente alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroaralquil, hidróxi, -ORx ou -N(Ry)(Rz); cada Rw é

independentemente alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril, ou heteroaralquil; cada Rx é independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, 5 cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, aralquil, heteroaril ou heteroaralquil; Ry e Rz são, cada um independentemente, hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, 10 aralquil, heteroaril ou heteroaralquil; ou Ry e Rz, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão presos, formam um heterociclil ou heteroaril, e cada J é O, NRx ou S.

A não ser quando especificamente indicado em contrário 15 na especificação, fica entendido que a substituição pode ocorrer em qualquer átomo dos grupos aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroaralquil.

Cicloalquil opcionalmente substituído, heterociclil 20 opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído podem, adicionalmente, ser substituídos com oxo, tioxo, imino, oximo ou hidrazono, em um carbono saturado de seu respectivo sistema de anel.

Quando usado no presente documento, o termo "oximo" 25 refere-se a um grupo divalente como =N-OH, que está preso a um átomo de carbono de outro grupo, formando uma ligação dupla.

Quando usado no presente, "oxo" refere-se a um átomo de oxigênio duplamente ligado a um carbono.

30 Quando usados no presente, os grupos pseudo-haleto e pseudo-halo são grupos que têm um comportamento substancialmente semelhante ao dos haletos. Esses compostos podem ser usados da mesma maneira e tratados da mesma maneira que os haletos. Pseudo-haletos incluem, sem

limitação, cianeto, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi e azido.

Quando usado no presente, "tioxo" refere-se a um átomo de enxofre duplamente ligado a um carbono.

- 5 Onde o número de qualquer determinado substituinte não é especificado (por exemplo, haloalquil), pode haver um ou mais substituintes presentes. Por exemplo, "haloalquil" pode incluir um ou mais dos mesmos halogênios ou de diferentes halogênios. Como outro exemplo, "Cl-
10 3alcoxifenil" pode incluir um ou mais dos mesmos ou de diferentes grupos alcoxí contendo um, dois ou três carbonos.

- Quando usadas no presente documento, as abreviações para quaisquer grupos protetores, aminoácidos e outros
15 compostos estão, a não ser quando indicado em contrário, de acordo com seu uso comum, abreviações reconhecidas ou em conformidade com a *IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature* (vide (1972) *Biochem.* 11:942-944)

- Quando empregados no presente documento, os seguintes
20 termos têm o significado aceito na literatura química.

AcOH	Ácido acético
CDI	Carbodiimida
CHCl ₃	Clorofórmio
conc	Concentrado
DBU	1,8-diazabiclico[5.4.0]undec7-ene
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIEA	Diisopropil etilamina
DMAP	4-(dimetilamina)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ELSD	(do inglês, <u>Evaporative Light Scattering Detector</u>) Detector Evaporativo por

	Dispersão de Luz	
EtOAc	Acetato etílico	
EtOH	Etanol (100%)	
Et ₂ O	Éter dietílico	
HBTU	1-H-Benzotriazolo, [bis(dimetilamino)metileno]- hexafluorofosfato(1-), 3-óxido O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N',N' tetrametilurônio hexafluorofosfato	1-
Hex	Hexanos	
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico	
LDA	Lítio di(iso-propil)amida	
MeCN	Acetonitrilo	
MeOH	Metanol	
NaBH ₃ CN	Cianoboroidreto de sódio	
Pd/C	Paládio ou carbono ativado	
TEA	Trietilamina	
THF	Tetraidrofurano	
TFA	Ácido trifluoroacético	

B. Formulação de Composições Farmacêuticas

As composições farmacêuticas descritas no presente contêm quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais dos moduladores da atividade de receptor nuclear da presente invenção, que são úteis na prevenção, tratamento ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios associados à atividade dos receptores nucleares, inclusive o receptor farnesoide X e/ou atividade de receptor nuclear órfão. Essas doenças ou distúrbios incluem, sem limitação,

5 hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, eventos de doença aterosclerótica, doença de cálculo biliar, acne vulgaris, dermatose acneiforme, diabetes tipo II, doença de Parkinson, câncer, doença de Alzheimer, inflamação,

10 distúrbios imunológicos, distúrbios lipídicos, obesidade,

15

condições caracterizadas por distúrbio da função de barreira epidérmica, hiperlipidemia, colestase, doença oclusiva periférica, derrame isquêmico, distúrbio de diferenciação ou excesso de proliferação da epiderme ou membrana mucosa, e distúrbios cardiovasculares.

Além disso, as composições farmacêuticas providas pela presente invenção contêm quantidades terapêuticamente efetivas de um ou mais dos moduladores da atividade de receptor nuclear da presente invenção, que são úteis na prevenção, tratamento ou melhora de um ou mais dos sintomas de doenças ou distúrbios que não são diretamente associados a um receptor nuclear, mas cujas complicações são tratáveis com os compostos e composições reivindicados. Como exemplo, sem limitações, a fibrose cística não é tipicamente associada à atividade de um receptor nuclear, mas pode resultar em colestase, que pode ser tratada com os compostos e composições que são o objeto da presente invenção.

As composições contêm um ou mais compostos descritos no presente. Os compostos são preferivelmente formulados em preparações farmacêuticas adequadas, tais como soluções, suspensões, comprimidos, comprimidos dispersáveis, pilulas, cápsulas, formulações de liberação sustentada ou elixires, para administração oral ou em soluções ou soluções estéreis para administração parenteral, bem como preparações em adesivos transdérmicos e em pó seco para inalação. Tipicamente, os compostos descritos acima são formulados em composições farmacêuticas usando-se técnicas e procedimentos bem conhecidos na arte (vide, por exemplo, Ansel. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th. Ed. (1985) 126).

Nas composições, concentrações efetivas de um ou mais compostos ou seus derivados farmacêuticamente aceitáveis são misturadas com um veículo farmacêutico adequado. Os

compostos podem ser derivatizados como seus respectivos sais, ésteres, enol-éteres ou enol-ésteres, ácidos, solvatos, hidratos ou pró-drogas, anteriormente à formulação, conforme descrição acima. As concentrações dos

5 compostos nas composições são efetivas para o fornecimento, mediante administração, de uma quantidade que trata, previne ou melhora um ou mais dos sintomas de doenças ou distúrbios associados à atividade e receptor nuclear, ou nos quais esteja implicada a atividade de receptor nuclear.

10 As referidas doenças ou distúrbios incluem, sem limitação, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, eventos de doença aterosclerótica, doença de cálculo biliar, acne vulgaris, dermatose

15 acneiforme, diabetes tipo II, doença de Parkinson, câncer, doença de Alzheimer, inflamação, distúrbios imunológicos, distúrbios lipídicos, obesidade, condições caracterizadas por distúrbio da função de barreira epidérmica, hiperlipidemia, colestase, doença oclusiva periférica,

20 derrame isquêmico, distúrbio de diferenciação ou excesso de proliferação da epiderme ou membrana mucosa, e distúrbios cardiovasculares.

Tipicamente, as composições são formuladas para administração de dosagem única. Para formular uma

25 composição, a fração de peso do composto é dissolvida, suspensa, dispersa ou misturada de alguma outra maneira em um veículo selecionado, em uma concentração efetiva, de modo que a condição tratada seja aliviada ou melhorada. Veículos farmacêuticos adequados para administração dos

30 compostos providos no presente incluem os veículos conhecidos pelos profissionais experientes na arte como veículos adequados para o tipo de administração em questão.

Além disso, os compostos podem ser formulados como o único ingrediente ativo da composição, ou podem ser

combinados com outros ingredientes ativos. Suspensões lipossômicas, incluindo lipossomas cujo alvo é um tecido, como lipossomas que têm tumores como alvo, também podem ser adequadas como veículos farmacologicamente aceitáveis. Essas
5 suspensões podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Por exemplo, formulações lipossômicas podem ser preparadas conforme descrição na Patente U.S. No. 4.522.811. Em poucas palavras, lipossomas como, por exemplo, vesículas multilamelares (MLV's, do inglês Multilamellar Vesicles)
10 podem ser formados secando-se fosfatidil-colina de ovo e fosfatidil-serina cerebral (na proporção molecular de 7:3) na parte interna de um frasco. Uma solução de um composto da presente invenção em solução tampão fosfato salino
15 isento de cátions divalentes (PBS, do inglês Phosphate Buffered Saline) é acrescentada e o frasco é agitado até que a película lipídica se espalhe. As vesículas resultantes são lavadas para remoção do composto não encapsulado, são peletizadas por centrifugação e depois são
20 ressuspensas em PBS.

O composto ativo é incluído no veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade suficiente para exercer um efeito terapêutico útil, com ausência de efeitos colaterais indesejáveis no paciente que está sendo
25 tratado. A concentração terapêuticamente efetiva pode ser determinada empiricamente testando-se os compostos em sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos no presente e nas Publicações de Pedido de Patente Internacional Nos. 99/27365 e 00/25134 e depois extrapolando-se os resultados
30 para dosagens para humanos.

A concentração do composto ativo na composição farmacêutica irá depender das taxas de absorção, inativação e excreção do composto ativo, das características físico-químicas do composto, do programa de dosagem e da

quantidade administrada, bem como de outros fatores conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Por exemplo, a quantidade que é administrada deve ser suficiente para melhorar um ou mais dos sintomas de doenças ou distúrbios associados com a atividade de receptor nuclear ou nos quais a atividade de receptor nuclear está implicada, conforme descrição no presente.

Tipicamente, uma dosagem terapeuticamente efetiva deve produzir uma concentração sérica de ingrediente ativo de cerca de 0,1 ng/ml a cerca de 50-100 µg/ml. Tipicamente, as composições farmacêuticas devem fornecer uma dosagem de cerca de 0,001 mg a cerca de 2000 mg de composto por quilograma de peso corporal por dia. As formas de dosagem farmacêutica unitária são preparadas para fornecer de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg e, preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo essencial, ou de uma combinação de ingredientes essenciais, por forma de dosagem unitária.

O ingrediente ativo pode ser administrado de uma só vez, ou pode ser dividido em várias doses menores a serem administradas a intervalos de tempo. Fica entendido que a dosagem precisa e a duração do tratamento são uma função da doença que está sendo tratada e podem ser determinadas empiricamente usando-se protocolos de testes conhecidos ou por extrapolação de dados de testes realizados *in vitro* e *in vivo*. Deve-se notar que os valores das concentrações e dosagens também podem variar com a severidade da condição a ser aliviada. Deve-se entender também que para cada sujeito em particular, os regimes específicos de dosagem devem ser ajustados ao longo do tempo, de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que está administrando ou supervisionando a administração das composições, e que as faixas de concentração estipuladas no presente são apenas exemplos e não se destinam a limitar a

abrangência ou a prática das composições reivindicadas.

Os derivados farmacêuticamente aceitáveis incluem as formas de ácidos, bases, enol-éteres e enol-ésteres, sais, ésteres, hidratos, solvatos e pró-drogas. O derivado é selecionado de modo que suas propriedades farmacocinéticas sejam superiores às do composto neutro correspondente.

Assim, concentrações ou quantidades efetivas de um ou mais dos compostos descritos no presente, ou de seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, são misturadas com um veículo farmacêuticamente aceitável para administração sistêmica, tópica ou local, para formar composições farmacêuticas. Os compostos são incluídos em uma quantidade efetiva para melhorar um ou mais sintomas, ou para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de receptores nucleares, ou nos quais esteja implicada a atividade de receptores nucleares, conforme descrição no presente. A concentração do composto ativo na composição irá depender das taxas de absorção, inativação e excreção do composto ativo, do programa de dosagem, da quantidade administrada, da formulação específica, bem como de outros fatores conhecidos pelos profissionais experientes na arte.

As composições se destinam a ser administradas por uma rota adequada, inclusive por via oral, parenteral, retal, tópica e local. Para administração oral, atualmente preferem-se as cápsulas e comprimidos. As composições se apresentam nas formas líquida, semi-líquida e sólida e são formuladas de uma maneira adequada para cada rota de administração. Os modos de administração preferenciais incluem os modos de administração parenteral e oral. A administração oral é, atualmente, a mais preferida.

As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea ou tópica podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como, por exemplo, água para injeção, solução salina, óleo

fixo, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol ou outro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tais como álcool benzílico e metilparabeno; anti-oxidantes, tais como ácido ascórbico e bissulfeto de sódio; agentes
5 quelantes, como o ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA); tampões, tais como acetatos, citratos e fosfatos, e agentes para ajuste da toxicidade, como o cloreto de sódio ou dextrose. As preparações parenterais podem ser acondicionadas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos
10 de uma ou múltiplas doses feitos de vidro, plástico ou outro material adequado.

Nos casos em que os compostos demonstram solubilidade insuficiente, podem ser usados métodos para solubilizar os compostos. Esses métodos são conhecidos pelos profissionais
15 experientes na arte, e incluem, sem limitação, o uso de co-solventes, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), o uso de surfactantes, tal como TWEEN®, ou a dissolução em bicarbonato de sódio aquoso. Derivados dos compostos, como pró-drogas dos compostos, também podem ser usados na
20 formulação de composições farmacêuticas efetivas.

Mediante mistura ou acréscimo do(s) composto(s), a mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão, ou semelhante. A forma da mistura resultante depende de vários fatores, inclusive o modo de
25 administração pretendido e a solubilidade do composto no veículo selecionado. A concentração efetiva é a concentração suficiente para melhorar os sintomas da doença, distúrbio ou condição que está sendo tratada e pode ser determinada empiricamente.

30 A presente invenção provê composições farmacêuticas para administração a humanos e animais em formas de dosagem unitária, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, e soluções ou suspensões orais, e emulsões óleo/água contendo

quantidades adequadas dos compostos ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos terapeuticamente ativos e seus derivados são, tipicamente, formulados e administrados em formas de dosagem unitária ou formas de dosagem múltipla. Formas de dosagem unitária, quando essa expressão é usada no presente documento, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas para sujeitos humanos e animais e embaladas individualmente como se sabe na arte. Cada dose unitária contém uma quantidade previamente determinada do composto terapeuticamente ativo, suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o veículo ou diluente farmacêutico necessário. Exemplos de formas de dosagem unitária incluem ampolas e seringas e comprimidos ou cápsulas embalados individualmente. As formas de dosagem unitária podem ser administradas em frações ou múltiplos. Uma forma de dosagem múltipla é uma pluralidade de formas idênticas de dosagem unitária embaladas em um único recipiente para serem administradas na forma de dose unitária segregada. Exemplos de formas de dosagem múltipla incluem frascos, vidros de comprimidos ou cápsulas ou vidros de variadas capacidades. Portanto, a forma de dosagem múltipla corresponde a um múltiplo de doses unitárias que não são segregadas na embalagem.

A composição pode conter, juntamente com o ingrediente ativo: um diluente como lactose, sucrose, fosfato dicálcico, ou carboximetilcelulose; um lubrificante, como estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco, e um ligante, como amido, gomas naturais como goma acácia, gelatina, glicose, melado, polivinilpirrolidona, celulosas e seus derivados, povidona, crospovidona e outros ligantes conhecidos pelos profissionais experientes nessa arte. Composições líquidas farmaceuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas dissolvendo-se,

dispersando-se, ou misturando-se de alguma outra maneira um composto ativo conforme definição acima e adjuvantes farmacêuticos opcionais com um veículo, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicol, etanol e semelhantes, para, desse modo, formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter quantidades pequenas de substâncias auxiliares não tóxicas, como agentes umedecedores, agentes emulsificantes, ou agentes solubilizantes, agentes tampão para pH e semelhantes; por exemplo, acetato, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, trietanolamina acetato de sódio, oleato de trietanolamina, e outros agentes como esses. Os métodos para preparar as referidas formas de dosagem são conhecidos, ou ficarão evidentes para os profissionais com experiência nessa arte; por exemplo, vide *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 15th Ed., 1975. A composição ou formulação a ser administrada conterá, em todos os casos, uma quantidade de composto ativo suficiente para aliviar os sintomas do sujeito tratado.

Podem ser preparadas formas de dosagem ou composições contendo o ingrediente ativo na faixa de 0,005% a 100%, com o saldo composto por um veículo não tóxico. Para administração oral, uma composição não tóxica farmacêuticamente aceitável é formada pela incorporação de qualquer um dos excipientes comumente utilizados, tais como, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, derivados de celulose, croscarmelose sódica, glicose, sucrose, carbonato de magnésio, ou sacarina sódica. Tais composições incluem soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pós e formulações de liberação sustentada como por exemplo, sem limitação, implantes e sistemas de administração

microencapsulada e polímeros biodegradáveis, biocompatíveis, tais como colágeno, etileno vinil acetato, polianidridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilático e outros. Os métodos para a preparação dessas composições são conhecidos pelos profissionais experientes nessa arte. As composições sob consideração podem conter de 0,001% a 100% do ingrediente ativo; preferivelmente, de 0,1 a 85%, tipicamente de 75% a 95%.

Os compostos ativos ou seus derivados farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados com veículos que protejam o composto contra a rápida eliminação do corpo, como as formulações ou revestimentos para liberação prolongada. As composições podem incluir outros compostos ativos para obtenção das combinações desejadas de propriedades. Os compostos da presente invenção, ou seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, conforme descritos no presente documento, também podem ser vantajosamente administrados para fins terapêuticos ou profiláticos juntamente com outro agente farmacológico conhecido de modo geral nessa arte como valioso para o tratamento de uma ou mais das doenças ou condições médicas citadas acima, tais como as doenças e distúrbios associados à atividade de receptor nuclear, ou nas quais está implicada a atividade de receptor nuclear. Deve ficar entendido que a referida terapia combinada constitui um aspecto adicional das composições e métodos de tratamento providos pela presente invenção.

Composições para Administração Oral

As formas de dosagem farmacêutica orais podem ser sólidas, gelatinosas ou líquidas. As formas de dosagem sólidas são comprimidos, cápsulas, grânulos e pós. Os tipos de comprimidos orais incluem comprimidos prensados, pastilhas e comprimidos que podem ter revestimento entérico, revestimento de açúcar ou podem ser revestidos

por película. As cápsulas podem ser de gelatina dura ou mole, ao passo que os grânulos e pós podem ser fornecidos em forma não-efervescente ou efervescente, com a combinação de outros ingredientes conhecidos pelos profissionais experientes nessa arte.

Em certas incorporações, as formulações são formas de dosagem sólidas, preferivelmente cápsulas ou comprimidos. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes ou compostos de natureza semelhante: um ligante; um diluente; um agente desintegrante; um lubrificante; um deslizante; um agente adoçante, e um agente saborizante.

Exemplos de ligantes incluem celulose microcristalina, goma tragacanto, solução de glicose, mucilagem de acácia, solução gelatinosa, sucrose e pasta de amido. Os lubrificantes incluem talco, amido, estearato de magnésio ou cálcio, lycopódio e ácido esteárico. Os diluentes incluem, por exemplo, lactose, sucrose, amido, caolin, sal, manitol e fosfato dicálcico. Deslizantes incluem, sem limitação, dióxido de silicone coloidal. Os agentes desintegrantes incluem croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico, ácido algínico, amido de milho, amido de batata, bentonita, metilcelulose, agar e carboximetilcelulose. Agentes corantes incluem, por exemplo, quaisquer dos corantes FD e C solúveis em água aprovados e certificados, misturas dos mesmos, e corantes FD e C insolúveis em água suspensos em hidrato de alumina. Os agentes adoçantes incluem sucrose, lactose, manitol e agentes adoçantes artificiais como sacarina, e qualquer número de sabores secos por aspersão. Os agentes saborizantes incluem sabores naturais extraídos de plantas, frutas e mesclas sintéticas de compostos que produzem uma sensação agradável, tais como, sem limitação, hortelã pimenta e metil salicilato. Os agentes umedecedores incluem

monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietileno glicol, e polioxietileno lauril éter. Revestimentos eméticos incluem ácidos graxos, gorduras, ceras, goma laca, goma laca amonizada e ftalatos de acetato de celulose. Os revestimentos de película incluem hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polietileno glicol 4000 e ftalato de acetato de celulose.

Se a administração oral for desejada, o composto pode ser fornecido em uma composição que o proteja do ambiente ácido do estômago. Por exemplo, a composição pode ser formulada em um revestimento entérico, que mantém sua integridade no estômago e libera o composto ativo no intestino. A composição também pode ser formulada em combinação com um antiácido ou outro ingrediente do tipo.

Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter além do material do tipo acima, um veículo líquido como um ácido graxo. Além disso, as formas unitárias de dosagem podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos. Os compostos também podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, wafer, goma de mascar ou semelhante. Um xarope pode conter, além do composto ativo, sucrose como agente adoçante e certos conservantes, corantes e sabores.

Os materiais ativos também podem ser misturados com outros materiais ativos que não prejudicam a ação desejada, ou com materiais que suplementam a ação desejada, como antiácidos, bloqueadores de H_2 e diuréticos. O ingrediente ativo é um composto ou derivado farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme descrito no presente. Podem-se incluir concentrações mais altas do ingrediente ativo, correspondendo a cerca de 98% do peso total.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluídos nos comprimidos são ligantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes corantes, agentes saborizantes, e agentes umedecedores. Os comprimidos entericamente revestidos, por causa do revestimento entérico, resistem à ação dos ácidos estomacais e se dissolvem ou desintegram no ambiente neutro ou alcalino dos intestinos. Os comprimidos revestidos de açúcar são comprimidos prensados aos quais foram aplicadas diferentes camadas de substâncias farmacêuticamente aceitáveis. Comprimidos revestidos com películas são comprimidos prensados que foram revestidos com um polímero ou outro revestimento adequado. Comprimidos prensados múltiplos são comprimidos prensados feitos por mais de um ciclo de compressão, utilizando as substâncias farmacêuticamente aceitáveis mencionadas anteriormente. Agentes corantes também podem ser usados nas formas de dosagem acima. Agentes saborizantes e adoçantes são usados em comprimidos prensados, revestidos com açúcar, comprimidos prensados múltiplos, e comprimidos mastigáveis. Os agentes saborizantes e adoçantes são especialmente úteis na formação de comprimidos e pastilhas mastigáveis.

As formas líquidas de dosagem oral incluem soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes e preparações efervescentes reconstituídas a partir de grânulos efervescentes. As soluções aquosas incluem, por exemplo, elixires e xaropes. Emulsões são geralmente óleo em água ou água em óleo.

Elixires são preparações claras, adoçadas, hidroalcoólicas. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis usados em elixires incluem solventes. Os xaropes são soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sucrose, e podem conter um conservante. Uma emulsão é um sistema bifásico no qual um líquido é disperso, na forma de

pequenos glóbulos, através de um outro líquido. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis usados em emulsões são líquidos não aquosos, agentes emulsificantes e conservantes. As suspensões usam agentes de suspensão e conservantes farmacêuticamente aceitáveis. As substâncias farmacêuticamente aceitáveis usadas em grânulos não efervescentes, a serem reconstituídos na forma de dosagem oral líquida, incluem diluentes, adoçantes e agentes umedecedores. As substâncias farmacêuticamente aceitáveis usadas em grânulos efervescentes a serem reconstituídos na forma de dosagem oral líquida, incluem ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono. Agentes corantes e saborizantes são usados em todas as formas de dosagem acima.

Os solventes incluem glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope. Exemplos de conservante incluem glicerina, metil e propilparabeno, ácido benzóico, benzoato de sódio e álcool. Exemplos de líquidos não aquosos utilizados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de semente de algodão. Exemplos de agentes emulsificantes incluem gelatina, acácia, tragacanto, bentonita e surfactantes, como monooleato de polioxietileno sorbitan. Agentes de suspensão incluem carboximetilcelulose sódica, pectina, tragacanto, "veegum" e acácia. Diluentes incluem lactose e sucrose. Agentes adoçantes incluem sucrose, xaropes, glicerina e agentes adoçantes artificiais, como a sacarina. Agentes umedecedores incluem monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietileno glicol e polioxietileno lauril éter. Ácidos orgânicos incluem ácido cítrico e tartárico. As fontes de dióxido de carbono incluem bicarbonato de sódio e carbonato de sódio. Os agentes corantes incluem qualquer um dos corantes FD e C solúveis em água aprovados e certificados, e misturas dos mesmos. Os agentes saborizantes incluem

sabores naturais extraídos de plantas e frutas e mesclas sintéticas de compostos que produzem uma sensação de gosto agradável.

Para uma forma de dosagem sólida, a solução ou
5 suspensão em, por exemplo, propileno carbonato, óleos vegetais ou triglicérides, é preferivelmente encapsulada em uma cápsula de gelatina. Essas soluções, sua preparação e encapsulação são descritas nas Patentes U.S. Nos. 4.328.245, 4.409.239 e 4.410.545. Para uma forma de dosagem
10 líquida, a solução, por exemplo, em um polietileno glicol, pode ser diluída com uma quantidade suficiente de veículo líquido farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água, para ser facilmente medida para administração.

Alternativamente, formulações orais líquidas ou semi-
15 sólidas podem ser preparadas dissolvendo-se ou dispersando-se o composto ou sal ativo em óleos vegetais, glicóis, triglicérides, ésteres de propileno glicol (por exemplo, propileno carbonato) e outros veículos, e encapsulando-se essas soluções ou suspensões em cápsulas de gelatina dura ou mole. Outras formulações úteis incluem as descritas nas
20 Patentes U.S. Nos. Re28.819 e 4.353.603. Em breves palavras, as referidas formulações incluem, sem limitação, as formulações que contêm um composto da presente invenção, um mono- ou poli-alquileno glicol dialquilado, inclusive,
25 sem limitação, 1,2-dimetoximetano, diglime, triglime, tetraglime, polietileno glicol-350-dimetil éter, polietileno glicol-550-dimetil éter, polietileno glicol-750-dimetil éter, em que 350, 550 e 750 referem-se ao peso molecular médio aproximado do polietileno glicol, e um ou
30 mais anti-oxidantes, tais como hidroxitolueno butilado (BHT, do inglês Butylated HydroxyToluene), hidroxianisole butilado (BHA, do inglês Butylated HydroxiAnisole), propil galato, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido

málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tioldipropiônico e seus ésteres, e ditiocarbamatos.

Outras formulações incluem, mas sem limitação, soluções alcoólicas aquosas contendo um acetal 5 farmacêuticamente aceitável. Os álcoois usados nessas formulações são quaisquer solventes miscíveis em água farmacêuticamente aceitáveis que tenham um ou mais grupos hidroxil, inclusive, sem limitação, propileno glicol e etanol. Os acetais incluem, sem limitação, di(alquil 10 inferior)acetais de alquilaldeídos inferiores, como acetaldeído dietil acetal.

Em todas as incorporações, as formulações em comprimidos e cápsulas podem ser revestidas, conforme é do conhecimento dos profissionais experientes nessa arte, a 15 fim de modificar ou sustentar a dissolução do ingrediente ativo. Assim sendo, essas formulações podem ser revestidas, por exemplo, com um revestimento entericamente digestível convencional, como fenilsalicilato, ceras e ftalato de acetato de celulose.

20 Injetáveis, Soluções e Emulsões

A administração parenteral, geralmente caracterizada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa, também é contemplada no presente. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, seja como soluções ou 25 suspensões líquidas, seja em formas sólidas adequadas para serem dissolvidas ou suspensas em líquido antes da injeção, ou seja ainda como emulsões. Os excipientes adequados são por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol ou etanol. Além disso, se desejado, as composições 30 farmacêuticas a serem administradas também podem conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares não-tóxicas, tais como agentes umedecedores ou emulsificantes, agentes tampão para pH, estabilizadores, intensificadores da solubilidade e outros agentes como esses, por exemplo,

acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina e ciclodextrinas.

A presente invenção contempla também a implantação de um sistema de liberação lenta ou liberação sustentada, de modo a manter um nível constante de dosagem (vide, por exemplo, a Patente U.S. No. 3,710.795). Resumindo, um composto provido pela presente invenção é dispersado em uma matriz interna sólida, por exemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloreto de polivinil plastificado ou não plastificado, náilon plastificado, polietileno-tereftalato, borracha natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilenovinilacetato, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos como hidrogéis de ésteres de ácido acrílico ou metacrílico, colágeno, polivinilálcool com ligações cruzadas e acetato de polivinil parcialmente hidrolizado com ligações cruzadas, matriz essa que é circundada por uma membrana polimérica externa, por exemplo, copolímeros de polietileno, polipropileno, etileno/propileno, copolímeros de etileno/etil acrilato, copolímeros de etileno/vinil acetato, borrachas de silicone, polidimetil siloxanos, borracha de neoprene, polietileno clorinado, polivinilcloreto, copolímeros de vinilcloreto com vinil acetato, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, ionômero polietileno tereftalato, borrachas de butil, borrachas de epicloridrina, copolímero de etileno/vinil álcool, terpolímero de etileno/vinil acetato/vinil álcool e copolímero de etileno/viniloxietanol, que é insolúvel em fluidos corporais. O composto é difundido através da membrana polimérica externa em um ritmo que controla a taxa de liberação. A porcentagem de composto ativo contida nas referidas composições parenterais é altamente dependente da

sua natureza específica, bem como da atividade do composto e das necessidades do sujeito.

A administração parenteral das composições inclui as administrações intravenosa, subcutânea e intramuscular. As preparações para administração parenteral incluem soluções estéreis prontas para serem injetadas, produtos secos estéreis solúveis, tais como pós liofilizados, prontos para serem combinados com um solvente imediatamente antes do uso, inclusive comprimidos hipodérmicos, suspensões estéreis prontas para injeção, produtos secos estéreis insolúveis, prontos para serem combinados com um veículo imediatamente antes do uso, e emulsões estéreis. As soluções podem ser aquosas ou não-aquosas.

Para administração intravenosa, os veículos adequados incluem solução salina fisiológica ou solução tampão de fosfato (PBS, do inglês Phosphate Buffered Saline), e soluções contendo agentes espessantes e solubilizantes, tais como glicose, polietileno glicol, e polipropileno glicol e misturas desses.

Os veículos farmacologicamente aceitáveis usados nas preparações parenterais incluem veículos aquosos, veículos não-aquosos, agentes antimicrobianos, agentes isotônicos, tampões, anti-oxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes emulsificantes, agentes sequestradores ou agentes quelantes e outras substâncias farmacologicamente aceitáveis.

Exemplos de veículos aquosos incluem: Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose Isotônica, Injeção de Água Estéril, Injeção de Dextrose e Injeção de Ringer Lactato. Os veículos parenterais não-aquosos incluem óleos fixos de origem vegetal, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de gergelim, e óleo de amendoim. Os agentes anti-microbianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas precisam ser

acrescentados às preparações parenterais em recipientes de doses múltiplas que incluam fenóis ou cresóis, mercuriais, benzil álcool, clorobutanol, ésteres metílicos e propílicos do ácido p-hidroxibenzóico, timerosal, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio. Os agentes isotônicos incluem cloreto de sódio e dextrose. Tampões incluem fosfato e citrato. Anti-oxidantes incluem bissulfato de sódio. Anestésicos locais incluem hidrocloreto de procaína. Agentes de suspensão e dispersão incluem carboximetilcelulose sódica, hidroxipropil metilcelulose e polivinilpirrolidona. Agentes emulsificantes incluem Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Um agente seqüestrador ou quelante de íons metálicos inclui EDTA. Veículos farmacêuticos incluem ainda álcool etílico, polietileno glicol e propileno glicol como veículos miscíveis em água e hidróxido de sódio, ácido hidrocloreto, ácido cítrico ou ácido láctico para ajuste do pH.

A concentração do composto farmacologicamente ativo é ajustada de modo que uma injeção forneça uma quantidade efetiva para produzir o efeito farmacológico desejado. A dose exata depende da idade, peso e condição do paciente ou animal, como se sabe na arte.

As preparações parenterais de dose unitária são embaladas em uma ampola, um frasco ou uma seringa com agulha. Todas as preparações para administração parenteral precisam ser estéreis, como é sabido e praticado na arte.

Ilustrativamente, a infusão intravenosa ou intra-arterial de uma solução aquosa estéril contendo um composto ativo constitui um modo de administração efetivo. Uma outra incorporação é uma solução ou suspensão estéril aquosa ou oleosa, contendo um material ativo injetado conforme necessário para produzir o efeito farmacológico desejado.

Os injetáveis destinam-se a administração local ou sistêmica. Tipicamente, uma dosagem terapeuticamente

efetiva é formulada para conter uma concentração do composto ativo correspondente a pelo menos cerca de 0,1% do peso até cerca de 90% do peso ou mais, preferivelmente mais que 1% do peso para o(s) tecido(s) tratados. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma só vez, ou pode ser dividido em várias doses menores a serem administradas a intervalos de tempo. Fica entendido que a dosagem exata e a duração do tratamento é uma função do tecido que está sendo tratado e pode ser determinada empiricamente usando-se protocolos de testes conhecidos ou por extrapolação dos dados de testes *in vivo* ou *in vitro*. Deve-se notar que os valores das concentrações e dosagem também podem variar com a idade do indivíduo tratado. Deve-se entender também que para qualquer sujeito em particular, os regimes específicos de dosagem devem ser ajustados ao longo do tempo, de acordo com as necessidades individuais e com o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações, e que as faixas de concentração estipuladas no presente servem apenas como exemplos e não se destinam a limitar a abrangência e a prática das formulações reivindicadas.

Os compostos podem ser suspensos em forma micronizada ou outra forma adequada, ou podem ser derivatizados para produzir um produto ativo mais solúvel ou para produzir uma pró-droga. A forma da mistura resultante depende de numerosos fatores, inclusive do modo de administração pretendido e da solubilidade do composto no veículo selecionado. A concentração efetiva é aquela que é suficiente para melhorar os sintomas da condição e pode ser determinada empiricamente.

Pós Liofilizados

Também oferecem interesse os pós liofilizados, que podem ser reconstituídos, para serem administrados como soluções, emulsões e outras misturas. Também podem ser

reconstituídos e formulados como sólidos ou gels.

O pó estéril, liofilizado, é preparado dissolvendo-se um composto da presente invenção, ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável, em um solvente adequado. O
5 solvente pode conter um excipiente que melhore a estabilidade ou outro componente farmacológico do pó ou solução reconstituída, preparada a partir do pó. Os excipientes que podem ser usados incluem, sem limitação, dextrose, sorbitol, frutose, xarope de milho, xilitol,
10 glicerina, glicose, sucrose ou outro agente adequado. O solvente também pode conter um tampão, tal como citrato, fosfato de sódio ou potássio ou outro tampão conhecido pelos profissionais com experiência nessa arte, tipicamente com pH neutro. A subsequente filtração estéril da solução,
15 seguida por liofilização sob condições padronizadas conhecidas pelos profissionais experientes na arte, fornece a formulação desejada. Geralmente, a solução resultante será dividida em frascos para liofilização. Cada frasco conterá uma única dose (de 10 a 1000 mg, preferivelmente de
20 100 a 500 mg), ou doses múltiplas do composto. O pó liofilizado pode ser armazenado sob condições apropriadas, tal como a uma temperatura entre cerca de 4°C e temperatura ambiente.

A reconstituição desse pó liofilizado com água para
25 injeção fornece uma formulação para uso em administração parenteral. Para a reconstituição, cerca de 1 a 50 mg, preferivelmente 5 a 35 mg, mais preferivelmente cerca de 9 a 30 mg de pó liofilizado são acrescentado por mL de água estéril ou outro veículo adequado. A quantidade exata
30 depende do composto selecionado. A referida quantidade pode ser determinada empiricamente.

Administração Tópica

As misturas tópicas são preparadas conforme descrito com referência à administração local e sistêmica. As

misturas resultantes podem ser soluções, suspensões, emulsões ou semelhantes, e são formuladas como cremes, gels, pomadas, soluções, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, aerossóis, irrigações, sprays, supositórios, ataduras, adesivos dérmicos, ou quaisquer outras formulações para administração tópica.

Os compostos ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis podem ser formulados como aerossóis para aplicação tópica, tal como inalação (vide, por exemplo, as Patentes U.S. Nos. 4.044.126. 4.414.209. e 4.364.923, que descrevem aerossóis para a administração de um esteróide útil para o tratamento de doenças inflamatórias, especialmente a asma). Essas formulações para administração ao trato respiratório podem ser na forma de um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, isoladamente ou em combinação com um veículo inerte como a lactose. Nesse caso, as partículas da formulação terão, tipicamente, diâmetros de menos que 50 microns, preferivelmente menos que 10 microns.

Os compostos podem ser formulados para aplicação local ou tópica, tal como aplicação tópica na pele e membranas mucosas, por exemplo, no olho, na forma de gels, cremes e loções para aplicação no olho, ou para aplicação intracistérnica ou intraspinal. A presente invenção contempla a aplicação tópica para administração transdérmica e também para administração aos olhos ou mucosas, ou para terapias de inalação. Também podem ser administradas soluções nasais do composto ativo, isoladamente ou em combinação com outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Essas soluções, principalmente as que se destinam a uso oftálmico, podem ser formuladas como soluções isotônicas de 0,01% a 10%, com pH de cerca de 5 a 7, com os sais apropriados.

Composições para Outras Rotas de Administração

Outras rotas de administração, tais como aplicação tópica, adesivos transdérmicos e administração retal também são contempladas pela presente invenção.

- 5 Os adesivos transdérmicos, inclusive os dispositivos iontoforéticos e eletroforéticos, são bastante conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Por exemplo, os referidos adesivos são descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.267.983. 6.261.595. 6.256.533. 6.167.301. 6.024.975. 10 6.010715. 5.985.317. 5.983.134. 5.948.433. e 5.860.957.

- As formas de dosagem farmacêutica para administração retal são supositórios, cápsulas e comprimidos retais para efeito sistêmico. Supositórios retais, quando usados no presente, são corpos sólidos para inserção no reto, que 15 derretem ou amolecem com a temperatura corporal, liberando um ou mais ingredientes terapeuticamente ativos. As substâncias terapeuticamente aceitáveis utilizadas em supositórios retais são bases ou veículos e agentes que elevam o ponto de fusão. Exemplos de bases incluem manteiga 20 de cacau (óleo de teobroma), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietileno glicol) e misturas adequadas de mono-, di- e triglicérides de ácidos graxos. Podem ser usadas combinações de várias bases. Agentes para elevar o ponto de fusão de supositórios incluem espermacete e cera. 25 Supositórios retais podem ser preparados pelo método de compressão ou por moldagem. O peso típico de um supositório retal é de cerca de 2 a 3 g.

- Os comprimidos e cápsulas para administração retal são fabricados usando-se as mesmas substâncias 30 farmacêuticamente aceitáveis e seguindo-se os mesmos métodos usados para formulações para administração oral.

Formulações Dirigidas a um Alvo Específico

Os compostos da presente invenção, ou seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, também podem ser formulados

para atingirem um tecido, receptor ou outra área específica do corpo do sujeito a ser tratado. O profissional experiente nessa arte conhece muitos métodos para estabelecer alvos a serem atingidos por formulações farmacêuticas. Todos esses métodos são contemplados no presente para uso nas composições desta invenção. Para exemplos, sem limitação, de métodos para estabelecer alvos, vide, por exemplo, as Patentes U.S. Nos. 6.316.652. 6.274.552. 6.271.359. 6.253.872. 6.139.865. 6.131.570. 6.120.751. 6.071.495. 6.060.082. 6.048.736. 6.039.975. 6.004.534. 5.985.307. 5.972.366. 5.900.252. 5.840.674. 5.759.542 e 5.709.874.

Em uma incorporação, suspensões lipossômicas, inclusive lipossomas cujo alvo é um tecido, tais como lipossomas que têm como alvo um tumor, também podem ser adequadas como veículos farmacêuticamente aceitáveis. Essas suspensões podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Por exemplo, podem ser preparadas formulações de lipossomas conforme descrição na Patente U.S. 4.522.811. Resumindo, lipossomas como vesículas multilamelares (MLV's) podem ser formados secando-se fosfatidil-colina de ovo e fosfatidil-serina cerebral (na proporção molecular de 7:3) na parte interna de um frasco. Uma solução de um composto da presente invenção em solução tampão fosfato salino isento de cátions divalentes (PBS) é acrescentada e o frasco é agitado até que a película lipídica se espalhe. As vesículas resultantes são lavadas para remoção do composto não encapsulado, são peletizadas por centrifugação e depois são ressuspensas em PES.

Artigos Industriais

Os compostos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis podem ser embalados como artigos industriais contendo material de embalagem, um composto ou um derivado

farmaceuticamente aceitável do mesmo, descrito no presente, que é efetivo para a modulação da atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou para o tratamento, 5 prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptor nuclear órfão, ou doenças ou distúrbios em que está implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive do receptor farnesóide X e/ou 10 de receptores nucleares órfãos, dentro da embalagem, e um rótulo que indica que o composto ou composição, ou seu derivado farmaceuticamente aceitável, é usado para modulação da atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou 15 para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou distúrbios mediados por receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos, ou doenças ou distúrbios em que está implicada a atividade de receptor nuclear, inclusive o 20 receptor farnesóide X e/ou receptor nuclear órfão.

Os artigos industriais providos no presente contêm materiais de embalagem. Os materiais de embalagem para uso na embalagem de produtos farmacêuticos são bastante conhecidos pelos profissionais experientes na arte. Vide, 25 por exemplo, as Patentes U. S. Nos. 5,323,907, 5.052.558 e 5.033.252. Exemplos de materiais de embalagem para produtos farmacêuticos incluem, sem limitação, embalagens blister, vidros, tubos, inaladores, bombas, sacos, frascos, seringas, garrafas e qualquer material de embalagem 30 adequado para uma formulação selecionada e para o modo de administração pretendido. Trata-se de uma ampla gama de formulações dos compostos e composições descritos no presente, assim como uma variedade de tratamentos para qualquer doença ou distúrbio em que a atividade de

receptores nucleares, inclusive do receptor farnesóide X e/ou receptores nucleares órfãos está implicada como mediadora ou contribuinte para os sintomas ou causa.

C. Avaliação da Atividade dos Compostos

5 Existem procedimentos fisiológicos, farmacológicos e bioquímicos padronizados disponíveis" para testar os compostos a fim de identificar aqueles que possuem atividades biológicas que modulam a atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou
10 receptores nucleares órfãos. Os referidos ensaios incluem, por exemplo, ensaios bioquímicos como ensaios de ligação, ensaios de polarização da fluorescência, ensaios de recrutamento do co-ativador baseados em transferência de energia por ressonância de fluorescência (FRET, do inglês
15 Fluorescence Resonance Energy Transfer) (vide Glickman e outros, *J. Biomolecular Screening*, 7 No. 1, 3-10 2002)), bem como ensaios baseados em células, inclusive o ensaio de co-transfecção, ensaios sobre o uso de quimeras LBD-Gal 4 e interação proteína-proteína (vide Lehmann e outros, *J.*
20 *Biol. Chem.*, 272(6) 3137-3140 (1997)).

Existem Sistemas de seleção, de alto rendimento (HTS, do inglês High Throughput Screening Systems) disponíveis no mercado (vide, por exemplo, Zymark Corp. Hopkinton, MA, (EUA); Air Technical Industries, Mentor, OH (EUA); Beckman
25 Instruments Inc., Fullerton, CA (EUA); Precision Instruments, Inc., Natick, MA (EUA) que permitem que esses ensaios sejam conduzidos com alto rendimento. Tipicamente, esses sistemas automatizam procedimentos inteiros, inclusive todo o pipetamento de amostras e reagentes,
30 distribuição de líquido, cronometragem de incubações, e leituras finais da microplaca em detector(es) apropriados para o ensaio. Esses sistemas configuráveis proporcionam alto rendimento e rápida inicialização, bem como um alto grau de flexibilidade e adaptação. Os fabricantes desses

sistemas fornecem protocolos detalhados para vários sistemas de alto rendimento. Assim, por exemplo, a Zymark Corp. fornece boletins técnicos que descrevem sistemas de seleção para detecção da modulação de transcrição gênica, ligação com ligante e semelhantes.

Os ensaios que não exigem lavagem ou etapas de separação de líquido são preferidos para os referidos sistemas de seleção de alto rendimento e incluem ensaios bioquímicos, tais como ensaios de polarização da fluorescência (vide, por exemplo, Owicki, J, *Biomol Screen* out. 2000; 5(5):297), ensaios de proximidade de cintilação (SPA, do inglês Scintillation Proximity Assays) (vide, por exemplo, Carpenter e outros, *Methods Mol Biol* 2002; 190:31-49) e ensaios de recrutamento do co-ativador baseados em transferência de energia por ressonância de fluorescência (FRET) ou baseados em FRET de resolução temporal (Mukherjee e outros, *J. Steroid Biochem Mol Biol* jul.2002; 81(3)217-25; Zhou e outros, *Mol Endocrinol* out.1998; 12(10):1594-604). Geralmente os referidos ensaios podem ser realizados usando-se o receptor de comprimento total, ou o domínio de ligação do ligante (LBD, do inglês Ligand Binding Domain) isolado. No caso do receptor farnesóide K, o LBD compreende os aminoácidos 244 a 472 da sequência completa.

Se um ligante fluorescentemente marcado estiver disponível, os ensaios de polarização da fluorescência fornecem um meio para a detecção de ligações dos compostos ao receptor nuclear em questão medindo as mudanças na polarização da fluorescência que ocorre como resultado do deslocamento, pelo composto, de uma quantidade minúscula do ligante marcado. Além disso, essa abordagem também pode ser usada para monitorar a associação ligante-dependente entre um peptídeo co-ativador fluorescentemente marcado e o receptor nuclear em questão, para detectar a ligação entre o ligante e receptor nuclear em questão.

A capacidade de um composto ligar-se a um receptor, ou complexo heterodímero com RXR, também pode ser medida em um formato de ensaio homogêneo, avaliando-se até que ponto o composto pode competir com um ligante radiomarcado com afinidade conhecida para o receptor, usando-se um ensaio de proximidade da cintilação (SPA). Nessa abordagem, a radioatividade emitida por um composto radiomarcado gera um sinal ótico quando ele é levado para perto de um cintilante como um glóbulo contendo cobre Ysi, ao qual o receptor nuclear está ligado. Se o composto radiomarcado for deslocado do receptor nuclear, a quantidade de luz emitida desde o cintilante ligado ao receptor nuclear diminui, e isso pode ser prontamente detectado usando-se leitoras de placas de cintilação líquida para microplacas padronizadas como, por exemplo, uma leitora MicroBeta Wallac.

A heterodimerização do receptor farnesóide X com RXR α também pode ser medida por transferência de energia por ressonância de fluorescência (FRET), ou FRET de resolução temporal, para monitorar a capacidade dos compostos da presente invenção de ligar-se ao receptor farnesóide X ou outros receptores nucleares. Ambas as abordagens se apóiam no fato de que a transferência de energia de uma molécula doadora para uma molécula aceitadora só ocorre quando a doadora e a aceitadora estão muito próximas uma da outra. Tipicamente, o LBD purificado do receptor nuclear em questão é marcado com biotina e, então, misturado com quantidades estequiométricas de estreptavidina (Wallac Inc.) marcada com európio, e o LBD purificado de RXR α é marcado com um fluoróforo adequado como o CY5®. Misturam-se quantidades equimolares de cada LBD modificado e permite-se que se equilibrem por pelo menos uma hora antes da adição a concentrações variáveis ou constantes da amostra cuja afinidade se pretende determinar. Após equilibração, o sinal fluorescente de resolução temporal é quantificado.

usando-se uma leitora de placa fluorescente. A afinidade do composto pode então ser estimada plotando-se a fluorescência contra a concentração do composto adicionado.

Essa abordagem também pode ser usada para medir a
5 interação ligante-dependente de um peptídeo co-ativador com um receptor nuclear a fim de caracterizar a atividade agonista ou antagonista dos compostos aqui descritos. Tipicamente, nesse caso o ensaio envolve o uso de uma proteína de fusão Glutathione S-transferase (GST)-domínio de
10 ligação do ligante (LBD) do receptor nuclear e uma sequência de peptídeo biotinilado sintético derivado do domínio de um peptídeo co-ativador que interage com o receptor, tal como o co-ativador do receptor de esteróide 1 (SRC-1, do inglês Steroid Receptor Coactivator).
15 Tipicamente, a GST-LBD é marcada com um quelato de európio (doador) via um anticorpo anti-GST marcado com európio, e o peptídeo co-ativador é marcado com aloficocianina via uma ligação estreptavidina-biotina.

Na presença de um agonista para o receptor nuclear, o
20 peptídeo é recrutado para a GST-LBD, aproximando európio e aloficocianina entre si, para possibilitar a transferência de energia do quelato de európio para a aloficocianina. Mediante excitação do complexo com luz a 340 nm, a energia de excitação absorvida pelo quelato de európio é
25 transmitida para a porção de aloficocianina, resultando em emissão a 615 nm. Assim, a intensidade da luz emitida a 615 nm dá uma indicação da força da interação proteína-proteína. A atividade de um antagonista de receptor nuclear pode ser medida determinando-se a capacidade de um composto
30 de inibir competitivamente (isto é, IC_{50}) a atividade de um agonista para receptor nuclear.

Além disso, uma variedade de metodologias de ensaios baseados em células pode ser usada com sucesso para selecionar ensaios para identificar e determinar o perfil

das especificidades dos compostos da presente invenção. Essas abordagens incluem o ensaio de co-transfecção, ensaios de translocação, ensaios de complementação e o uso de tecnologias de ativação gênica para super-expressar
5 receptores nucleares endógenos.

Existem três variantes básicas da estratégia do ensaio de co-transfecção: ensaios de co-transfecção que usam receptor nuclear de comprimento total, ensaios de co-transfecção que usam receptores nucleares quiméricos
10 consistindo no domínio de ligação do ligando do receptor nuclear em questão fundido com um domínio de ligação de DNA heterólogo, e ensaios com base em torno do uso do sistema de ensaio de dois híbridos mamíferos.

O ensaio de co-transfecção básico é baseado na co-transfecção dentro da célula de um plasmídeo de expressão para expressar o receptor nuclear em questão na célula com um plasmídeo repórter contendo um gene repórter cuja expressão está sob o controle da sequência de DNA que é capaz de interagir com aquele receptor nuclear. (Vide, por
15 exemplo, as Patentes U.S. Nos. 5.771.773; 5.298.429; 6.416.957, e WO-00/76523). O tratamento das células transfectadas com um agonista para o receptor nuclear aumenta a atividade transcripcional daquele receptor, o que se reflete em um aumento da expressão do gene repórter, que
20 pode ser medido por vários procedimentos padronizados.

Para os receptores que funcionam como heterodímeros com RXR, tal como o receptor farnesóide X, o ensaio de co-transfecção inclui, tipicamente, o uso de plasmídeos de expressão tanto para o receptor nuclear em questão quanto
25 para RXR. Ensaaios de co-transfecção típicos exigem acesso ao receptor nuclear de comprimento completo e elementos de resposta adequados que proporcionem suficiente sensibilidade para seleção e especificidade para o receptor nuclear em questão.

Genes que codificam as seguintes proteínas de comprimento total já descritas, que são adequados para uso nos estudos de co-transfecção e para determinar o perfil dos compostos descritos no presente incluem receptor farnesóide X de rato (No. de Acesso GenBank NM_021745) receptor farnesóide X humano (No. de Acesso GenBank: NM_005123), RXR α humano (No. de Acesso GenBank NM_002957), RXR β humano (No. de Acesso GenBank XM_042579), RXR γ humano (No. de Acesso GenBank XM_053680, LXR α humano (No. de Acesso GenBank NM_005693), LXR β humano (No. de Acesso GenBank NM_07121), PPAR α humana (No. de Acesso GenBank NM_005036) e PPAR δ humana (No. de Acesso GenBank NM_006238).

Plasmídeos repórteres podem ser construídos usando-se técnicas biológicas moleculares padronizadas, localizando-se o cDNA codificador para o gene repórter a jusante de um promotor mínimo adequado. Por exemplo, pode-se construir plasmídeos repórteres de luciferase localizando-se o cDNA que codifica luciferase "firefly" imediatamente a jusante do vírus herpes promotor da timidina quinase (localizado nos resíduos de nucleotídeos de -105 a +51 da sequência de nucleotídeos da timidina quinase), que, por sua vez, liga-se aos vários elementos de resposta.

Os profissionais experientes na arte conhecem numerosos métodos para a co-transfecção da expressão e plasmídeos repórteres que podem ser usados para o ensaio de co-transfecção para introduzir os plasmídeos em um tipo adequado de célula. Tipicamente, essa célula não expressará endogenamente os receptores nucleares que interagem com os elementos de resposta usados no plasmídeo repórter.

Muitos sistemas de genes repórteres são conhecidos na arte e incluem, por exemplo, fosfatase alcalina (Berger, J., e outros (1988) *Gene* 66 1-10; Kain, S.R. (1997) *Methods. Mol. Biol.* 63 49-60), β -galactosidase (Vide

Patente U.S. No. 5.070.012, emitida em 3 de dezembro de 1991 em nome de Nolan e outros, e Bronstein, I., e outros, (1989) *J. Chemilum. Biolum.* 4 99-111), cloranfenicol acetiltransferase (Vide Gorman e outros, *Mol Cell Biol.* 5 (1982) 2 1044-51), $\square$ -glucuronidase, peroxidase, $\square$ -lactamase (Patentes U.S. Nos. 5.741.657 e 5.955.604), anticorpos catalíticos, luciferases (Patentes U.S. Nos. 5.221.623; 5.683.888; 5.674.713; 5.650.289; 5.843.746) e proteínas naturalmente fluorescentes (Tsien, R.Y. (1998) *Annu. Rev. Biochem.* 67 509-44).

O usos de quimeras compreendendo o domínio de ligação do ligante (LED) do receptor nuclear em questão para um domínio de ligação de DNA (DBD, do inglês DNA Binding Domain) expande a versatilidade dos ensaios baseados em 15 células, dirigindo a ativação do receptor nuclear em questão para elementos de ligação do DNA definidos, reconhecidos pelo domínio de ligação de DNA definido (vide WO-95/18380). Esse ensaio expande a utilidade dos ensaios de co-transfecção baseados em células nos casos em que a 20 resposta biológica ou janela de seleção usando o domínio de ligação de DNA nativo não é satisfatória.

Em geral, a metodologia é semelhante à usada no ensaio de co-transfecção básico, a não ser pelo fato de ser usada uma construção quimérica em vez do receptor nuclear de 25 comprimento total. Como acontece com o receptor nuclear de comprimento total, o tratamento das células transfectadas com um agonista para o LBD do receptor nuclear aumenta a atividade transcricional do domínio de DNA heterólogo que é refletida por um aumento na expressão do gene repórter, 30 conforme descrito acima. Tipicamente, para tais construções quiméricas, são usados os domínios de ligação de DNA de receptores nucleares definidos, provenientes ou de levedura ou de reguladores transcricionais derivados de bactérias, tais como membros das super famílias GAL 4 e Lex A /Umud.

Um terceiro ensaio baseado em células que é útil para a seleção de compostos da presente invenção é um ensaio de dois híbridos mamíferos que mede a capacidade do receptor de hormônio nuclear para interagir com um co-fator na presença de um ligante. (Vide, por exemplo, as Patentes U.S. Nos. 5.667.973, 5.283.173 e 5.468.614). A abordagem básica é criar três construções de plasmídeos que possibilitem que a interação do receptor nuclear com a proteína interagente seja acoplada a uma leitura transcripcional dentro de uma célula viva. A primeira construção é um plasmídeo de expressão para expressar uma proteína de fusão que compreende a proteína interagente, ou uma porção daquela proteína que tem o domínio interagente, fundida a um domínio de ligação de DNA de GAL4. O segundo plasmídeo de expressão consiste de DNA que codifica o receptor nuclear de interesse fundido a um forte domínio de ativação de transcrição tal como VP16, e a terceira construção consiste no plasmídeo repórter compreendendo um gene repórter com um promotor mínimo e sequências ativadoras a montante de GAL4.

Assim que os três plasmídeos são introduzidos em uma célula, o domínio de ligação de DNA de GAL4 codificado na primeira construção permite a ligação específica da proteína de fusão aos sítios de GAL 4 a montante de um promotor mínimo. Entretanto, por motivo do domínio de ligação de DNA de GAL4 tipicamente não ter qualquer propriedade forte de ativação transcripcional em isolamento, a expressão do gene repórter ocorre apenas em um nível baixo. Na presença de um ligante, a proteína da fusão VP16-receptor nuclear pode ligar-se à proteína da fusão GAL4-proteína interagente, trazendo o forte ativador transcripcional VP16 para muito perto dos sítios de ligação de GAL4 e da região do promotor mínimo do gene repórter. Essa interação aumenta significativamente a transcrição do

gene repórter, o que pode ser medido em relação a vários genes repórteres conforme descrito acima. A transcrição do gene repórter é, desse modo, acionada pela interação da proteína interagente e o receptor nuclear em questão, de um modo ligante-dependente.

Qualquer composto que seja um candidato para a ativação do receptor farnesóide pode ser testado por esses métodos. Geralmente, os compostos são testados em várias concentrações diferentes, para otimizar as chances de que a ativação do receptor seja detectada e reconhecida, se estiver presente. Tipicamente, os ensaios são realizados em triplicata e variam, dentro da margem de erro experimental, em menos que 15%. Tipicamente, cada experiência é repetida três ou mais vezes com resultados semelhantes.

A atividade do gene repórter pode ser convenientemente normalizada para o controle interno e os dados plotados como ativação dobrada em relação às células não tratadas. Um composto de controle positivo (agonista) pode ser incluído juntamente com DMSO como controles alto e baixo para normalização dos dados do ensaio. Semelhantemente, a atividade de antagonista pode ser medida determinando-se a capacidade de um composto para inibir competitivamente a atividade de um agonista.

Além disso, os compostos e composições podem ser avaliados quanto à sua capacidade de aumentar ou diminuir a expressão de genes que são sabidamente modulados pelo receptor farnesóide X e outros receptores nucleares *in vivo*, usando-se as técnicas "Northern-blot", RT-PCR, ou análise de oligonucleotídeos por microensaio para analisar os níveis de RNA. A análise "Western-blot" pode ser usada para medir a expressão de proteínas codificadas pelos genes-alvo do receptor farnesóide X. Genes que são sabidamente regulados pelo receptor farnesóide X incluem colesterol 7 α -hidroxilase (CYP7A1), a enzima limitadora da

velocidade na conversão do colesterol para ácidos biliares, o pequeno parceiro heterodímero-1 (SHP-1, do inglês Small Heterodimer Partner-1), a bomba exportadora de sais biliares (BSEP, AECB11), proteína exportadora de ácido biliar canalicular, polipeptídeo co-transportador de sódio-taurocolato (NTCP, SLC10A1) e proteína de ligação com ácidos biliares intestinais (I-BABP, do inglês Intestinal Bile Acid Binding Protein).

Existem modelos animais estabelecidos para várias das doenças de relevância direta para os compostos reivindicados e tais modelos podem ser usados para determinar adicionalmente o perfil dos compostos reivindicados e melhor caracterizá-los. Esses sistemas modelo incluem dislipidemia diabética usando ratos Zucker (fa/fa) ou camundongos (db/db), hiperlipidemia espontânea usando camundongos deficientes em apolipoproteína-E (ApoE^{-/-}), hiperlipidemia dieta-induzida, usando camundongos deficientes em receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR^{-/-}) e aterosclerose usando ambos os camundongos ApoE^{-/-} e LDL^{-/-} alimentados com dieta ocidental (21% gordura, 0,5% colesterol). Além disso, o receptor farnesóide X ou modelos animais LXR (por exemplo, camundongos "knockout") podem ser usados para avaliar adicionalmente os presentes compostos e composições *in vivo* (vide, por exemplo, Sinal e outros, *Cell*, 102:731-744 (2000); Peet e outros, *Cell*, 93:693-704 (1998)).

D. Métodos para o Uso dos Compostos e Composições

Provêm-se também métodos para o uso dos compostos e composições da presente invenção. Os métodos envolvem tanto o uso *in vitro* como o uso *in vivo* dos compostos e composições para alteração da atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X e/ou atividade de receptores nucleares órfãos, e para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de doenças ou

distúrbios que são modulados pela atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X, e/ou pela atividade de receptores nucleares órfãos, ou nos quais está implicada a atividade de receptores nucleares, inclusive o receptor farnesóide X, e/ou a atividade de receptores nucleares órfãos. Tipicamente, os referidos compostos ou composições exibirão a atividade agonista, parcialmente agonista, parcialmente antagonista ou antagonista do receptor farnesóide X em um dos ensaios *in vitro* descritos no presente documento.

A presente invenção provê métodos para alterar a atividade de receptor nuclear, inclusive o receptor farnesóide X, e/ou a atividade de receptores nucleares órfãos, pelo contato do receptor com um ou mais compostos ou composições providos no presente.

A presente invenção provê métodos para reduzir os níveis plasmáticos de colesterol e para modular, direta ou indiretamente, o metabolismo, catabolismo, síntese, absorção, reabsorção, secreção ou excreção de colesterol, por meio da administração dos compostos e composições reivindicados, descritos no presente. A presente invenção provê métodos para reduzir a absorção de colesterol dietário (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. 00/40965) usando os compostos e composições descritos no presente. A presente invenção provê também métodos para aumentar a expressão de *ATP-Binding Cassette* (Cassete de Ligação de ATP) (ABCA1), aumentando, desse modo, o transporte reverso do colesterol em células de mamíferos usando os compostos e composições reivindicados (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-00/78972).

Provêm-se métodos para reduzir os níveis plasmáticos de triglicérides e para modular, direta ou indiretamente, o metabolismo, catabolismo, síntese, absorção, reabsorção,

secreção ou excreção de triglicérides por meio da administração dos compostos e composições reivindicados descritos no presente.

5 A presente invenção provê métodos para redução dos níveis de ácido biliar e para a modulação, direta ou indiretamente, do metabolismo, catabolismo, síntese, absorção, reabsorção, secreção e excreção do ácido biliar, ou o tamanho ou composição do "pool" de ácidos biliares, por meio da administração dos compostos e composições
10 reivindicados descritos no presente.

O ácido biliar, ácido quenodeoxicólico (CDCA), é um potente ligante para o FXR (do inglês Farnesoid X Receptor), com EC₅₀s na faixa dos níveis biológicos do ácido biliar. Parks, D. e outros, "Bile acids: Natural ligands
15 for the orphan nuclear receptor." *Science*. 284:1365-1368 (1999); Makishima, M. e outros, "Identification of a nuclear receptor for bile acids." *Science*. 284:1362-1365 (1999). Wang, H. e outros, "Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR". *Mol. Cell* 3:543-
20 553 (1999).

Estudos em humanos mostram que a administração de CDCA em humanos reduz significativamente os níveis plasmáticos de triglicérides em pacientes com hipertrigliceridemia. A identificação do papel do FXR como sensor do ácido biliar
25 demonstra que o efeito é mediado através do receptor FXR. Camarri E. e outros, "Hypotriglyceridemic effect of chenodeoxycholic acid after a short time of administration", *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. Nov:16(11):527-8 (1978); Camarri E. e outros, "Influence of
30 chenodeoxycholic acid on serum triglycerides in patients with primary hypertriglyceridemia", *Int J Clin Pharmacol Biopharm.*, Nov:16(11):523-6 (1978); Camarri E. e outros, "The hypotriglyceridemic effect of chenodeoxycholic acid in type IV hyperlipemia, The hypotriglyceridemic effect of

chenodeoxycholic acid in type IV hyperlipemia. *Biomedicine*, Oct:29(6):193-8 (1978). "The lack of effect on plasma lipids from treatment with the bile acid UDCA is consistent with FXR's role in the CDCA mediated plasma lipid modulation, as UDCA is not a ligand for FXR". Carulli N. e outros, "Chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid effects in endogenous hypertriglyceridemias. A controlled double-blind trial". *J Clin Pharmacol.*, Oct:21(10):436-42 (1981); Tint e outros, "Effect of ursodeoxycholic acid chenodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism. *Gastroenterology*, 91:1007-1018 (1986); "Iser and Sali, "Chenodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use". *Drugs*, 21:90-119 (1981); Angelin e outros, "Effects of cholestyramine and chenodeoxycholic acid on the metabolism of endogenous triglyceride in hyperlipoproteinemia". *J. of Lipid Research*, 19:1017-1023 (1978).

O papel do FXR na regulação do metabolismo de lipídeos. Por exemplo, o FXR pode supra-regular PPAR α . Sabe-se que a ativação de PPAR α reduz o nível plasmático de lipídeos, bem como melhora a resistência à insulina e o metabolismo da glicose. Pineda Torra I. e outros, "Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor", *Mol Endocrinol.* Feb;17(2):259-72 (2003).

Os camundongos "knockout" de FXR mostram um aumento do colesterol não-HDL e triglicérides plasmáticos, da síntese da lipoproteína contendo apoB e da absorção intestinal do colesterol, indicando que a perda da função do FXR é potencialmente aterogênica. Assim sendo, a ativação do FXR com agonistas tem efeitos anti-aterogênicos. Lambert G. e outros, "The Farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis", *J Biol Chem.* Jan 24;278

(4):2563-70 (2003); Sinal CJ, Tohkin M. e outros, "Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis", *Cell*, Sep 15;102(6):731-44 (2000); Edwards P.A. e outros, "BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis", *J Lipid Res.* Jan: 43(1):2-12 (2002); Kast H.R. e outros, "Farnesoid X-activated receptor induces apolipoprotein C-II transcription: a molecular mechanism linking plasma triglyceride levels to bile acids", *Mol. Endocrinol.* Oct;15(10):1720-8 (2001).

A presente invenção provê métodos para tratamento, prevenção, ou melhora de um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio que afete os níveis de colesterol, triglicérides, ou ácidos biliares, ou qualquer combinação desses, por meio do uso de compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se métodos para o tratamento, prevenção, ou melhora de um ou mais sintomas de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia e lipodistrofia, bem como para o tratamento das complicações dessas condições.

O termo "hiperlipidemia" refere-se à presença de um nível anormalmente elevado de lipídeos no sangue. A hiperlipidemia pode aparecer em pelo menos três formas: (1) hipercolesterolemia, isto é, um nível elevado de colesterol LDL (120 mg/dL ou mais); (2) hipertrigliceridemia, isto é, um nível elevado de triglicérides (150 mg/dL ou mais) e (3) hiperlipidemia combinada, isto é, uma combinação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

O termo "dislipidemia" refere-se a níveis anormais de lipoproteínas no plasma sanguíneo, incluindo ambos os níveis, baixo e/ou elevado, de lipoproteínas (por exemplo, níveis elevados de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL, do inglês Low Density Lipoprotein), Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (VLDL, do inglês Very Low Density Lipoprotein).

e níveis baixos de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL, do inglês *High Density Lipoprotein*) (abaixo de 40 mg/dL)).

Também são providos métodos para o tratamento, prevenção, ou melhora de um ou mais sintomas de aterosclerose, doença aterosclerótica, eventos de doença aterosclerótica e doenças cardiovasculares ateroscleróticas.

A aterosclerose é o processo no qual depósitos de substâncias gordurosas, colesterol, produtos de restos celulares, cálcio e outras substâncias se acumulam no forro interno de uma artéria. Esse acúmulo é chamado de placa. Inicialmente, ele afeta as grandes artérias e as artérias de tamanho médio. Um certo grau de endurecimento das artérias ocorre com frequência quando as pessoas envelhecem.

As placas podem crescer o suficiente para reduzir significativamente o fluxo do sangue através de uma artéria. Entretanto, também pode ocorrer um dano significativo para o corpo quando as paredes das artérias se tornam frágeis e se rompem. As placas ateroscleróticas que se rompem podem causar a formação de coágulos sanguíneos que podem bloquear o fluxo do sangue ou se desprender e deslocar-se para outra parte do corpo. Se isso acontecer e o coágulo sanguíneo bloquear um vaso sanguíneo que irriga o coração, o resultado pode ser um ataque do coração. Se o coágulo sanguíneo bloquear um vaso que irriga o cérebro, ele pode causar um derrame. E se o suprimento de sangue para os braços ou pernas for reduzido, isso poderá causar dificuldade para andar e, eventualmente, gangrena.

Conseqüentemente, a aterosclerose abrange uma gama de doenças e condições vasculares que surgem como o resultado da modalidade primária da doença. As doenças cardiovasculares ateroscleróticas podem ser reconhecidas e compreendidas pelos médicos que praticam sua profissão nas

áreas relevantes da medicina e incluem o seguinte: Restenose após procedimentos de revascularização, doença das coronárias (também conhecida como doença arterial coronariana ou doença cardíaca isquêmica), doença cerebrovascular, incluindo o derrame isquêmico, demência multi-
5 infarto e doença dos vasos periféricos, incluindo a disfunção erétil.

Um composto ou composição da presente invenção pode ser administrado para prevenir ou reduzir o risco de
10 ocorrência, ou recorrência quando existe o potencial para isso, de evento de doença coronária, um acidente cerebrovascular e/ou claudicação intermitente.

Eventos de doença arterial coronariana (CHD; do inglês Coronary Heart Disease) incluem morte por CHD, infarto do
15 miocárdio (isto é, ataque do coração) e procedimentos de revascularização coronariana. Eventos cerebrovasculares incluem derrame isquêmico ou hemorrágico (também conhecidos como acidentes cerebrovasculares) e ataques isquêmicos transientes. Claudicação intermitente é uma manifestação
20 clínica de doença dos vasos periféricos. Considera-se no presente que as pessoas que sofreram anteriormente um ou mais eventos não fatais de doença aterosclerótica são as pessoas para as quais existe o potencial para recorrência do referido evento.

25 Entre as pessoas a serem tratadas com a presente terapia incluem-se as que apresentam risco de desenvolver doença aterosclerótica e de sofrer um evento de doença aterosclerótica. Os fatores padronizados de risco de doença aterosclerótica são conhecidos pelo médico que pratica a
30 profissão nas áreas relevantes da medicina. Os referidos fatores de risco conhecidos incluem, sem limitação, hipertensão, o hábito de fumar, diabetes, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade e um histórico familiar de doença cardiovascular aterosclerótica.

Diretrizes para determinar as pessoas que correm o risco de desenvolver doença aterosclerótica e sofrer um evento de doença aterosclerótica podem ser encontradas em: "Third Report of the National Cholesterol Education Program, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670, May 2001"; "National Cholesterol Education Program, Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 93-3095, September 1993"; versão resumida: "Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), JAMA, 1993, 269, pp. 3015-23". As pessoas identificadas como portadoras de um ou mais dos fatores de risco citados acima, bem como as pessoas que já têm aterosclerose, devem ser incluídas no grupo de pessoas consideradas em risco de sofrer um evento de doença aterosclerótica.

Considera-se no presente que os "eventos de doença arterial coronariana incluem morte por doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e procedimentos de revascularização coronariana. Considera-se que os eventos cerebrovasculares incluem derrame isquêmico ou hemorrágico (também conhecidos como acidentes cerebrovasculares) e ataques isquêmicos transientes. Claudicação intermitente é uma manifestação clínica de doença dos vasos periféricos.

O termo "evento de doença aterosclerótica", quando usado no presente documento, destina-se a abranger eventos

de doença arterial coronariana, eventos "cerebrovasculares, e claudicação intermitente. Considera-se que a pessoa que sofreu anteriormente um ou mais eventos não fatais de doença aterosclerótica são as pessoas para as quais existe potencial para recorrência do referido evento.

Além disso, a presente invenção provê também um método para prevenir ou reduzir o risco de uma primeira ou uma subsequente ocorrência de um evento de doença aterosclerótica, que consiste na administração de uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto ou composição da presente invenção a um paciente em risco de sofrer um tal evento. O paciente pode já ter doença aterosclerótica por ocasião da administração, ou pode estar em risco de desenvolvê-la.

Os fatores de risco de desenvolvimento de eventos de doença aterosclerótica incluem o avanço da idade (65 anos e mais), gênero masculino, um histórico familiar de eventos de doença aterosclerótica, alto nível de colesterol no sangue (especialmente LDL, ou colesterol "ruim", acima de 100 mg/dLt), o hábito de fumar cigarros, e exposição à fumaça do tabaco, pressão sanguínea alta, diabetes mellitus, obesidade e inatividade física.

Sob um outro aspecto, o método desta invenção também serve para remover o colesterol de depósitos teciduais, tais como placas ateroscleróticas ou xantomas, em um paciente com doença aterosclerótica manifestada por sinais clínicos como angina, claudicação, sopro, um paciente que tenha sofrido um infarto do miocárdio ou ataque isquêmico transiente, ou um paciente diagnosticado por angiografia, sonografia ou MRI.

A presente invenção provê também métodos para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de diabetes mellitus, bem como para o tratamento das complicações do diabetes mellitus (vide, por exemplo, a

Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-01/82917) usando os compostos e composições descritos no presente.

Diabetes mellitus, comumente chamado diabetes, refere-se a uma doença ou condição que geralmente é caracterizada por defeitos metabólicos na produção e utilização de glicose, que resultam em falha na manutenção de níveis adequados de açúcar no sangue (vide, por exemplo, LeRoith, D. e outros (eds), *Diabetes Mellitus* (Lippincott-Raven Publishers, Filadélfia, Pa. U.S.A. 1996)).

No caso da forma de diabetes do tipo 2, a doença é caracterizada por resistência à insulina, na qual a insulina perde sua capacidade de exercer seus efeitos biológicos ao longo de uma ampla faixa de concentrações. Essa resistência à responsividade da insulina resulta na ativação insuficiente da captação de glicose, oxidação e armazenamento nos músculos e repressão inadequada de lipólise no tecido adiposo e de produção de glicose e secreção no fígado (vide, por exemplo, Feaven, G.M., *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9:387-406 e Flier, J. *Ann. Rev. Med.* (1983) 34:145-60). A condição resultante é o elevado nível de glicose no sangue, que é chamada de "hiperglicemia". A hiperglicemia não controlada é associada com o mortalidade mais alta e prematura devido a um maior risco de doenças microvasculares e macrovasculares, inclusive retinopatia (a deterioração ou perda da visão devida a danos aos vasos sanguíneos nos olhos); neuropatia (danos aos nervos e problemas nos pés devido a danos causados pelos vasos sanguíneos ao sistema nervoso), e nefropatia (doença renal causada por danos aos vasos sanguíneos nos rins), hipertensão, doença cerebrovascular e doença arterial coronariana. Portanto, o controle da homeostase da glicose é uma importante abordagem para o tratamento da diabetes.

Esta invenção provê também métodos para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas da insensibilidade ou resistência à insulina, bem como para o tratamento das complicações da insensibilidade ou resistência à insulina (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-01/82917), usando os compostos e composições descritos no presente.

Provêm-se também métodos para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais dos sintomas de hiperglicemia, bem como para o tratamento das complicações da hiperglicemia (vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO-01/82917), usando os compostos e composições descritos no presente.

Foi levantada a hipótese de que a resistência à insulina unifica o agrupamento da hipertensão, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, níveis mais altos de triglicérides plasmáticos e mais baixos de colesterol HDL e obesidade central e generalizada. A associação da resistência à insulina com a intolerância à glicose, um aumento dos triglicérides plasmáticos e uma diminuição das concentrações de colesterol de lipoproteína de alta densidade, hipertensão, hiperuricemia, partículas menores de lipoproteína de baixa densidade e níveis mais altos da circulação de inibidor-1 dos ativadores do plasminogênio foi chamada de "Síndrome X" (vide, por exemplo, Reaven, G.M., *Physiol. Rev.* (195) 75:473-486). Consequentemente, a presente invenção provê métodos para o tratamento, prevenção ou melhora de quaisquer distúrbios relacionados à diabetes, hiperglicemia ou resistência à insulina, inclusive o agrupamento dos estados de doença, condições ou distúrbios que compõem a "Síndrome X".

Além disso, a presente invenção também provê um método para a prevenção ou redução do risco de desenvolvimento da hiperglicemia, resistência à insulina ou diabetes em um

paciente, que consiste na administração de uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto ou composição da presente invenção a um paciente em risco de sofrer um tal evento. O paciente pode já ser obeso (índice de massa corporal de 30,0 ou mais), acima do peso (índice de massa corporal de 25,0 a 30,0) ou possuir outros fatores de risco de desenvolvimento de diabetes, inclusive idade, histórico familiar e inatividade física.

Também são providos no presente métodos para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de colestase, bem como para o tratamento das complicações da colestase por meio da administração de um composto ou composição descritos no presente.

Tipicamente, a colestase é causada por fatores dentro do fígado (intra-hepáticos) ou fora do fígado (extra-hepáticos) e leva à acumulação de sais biliares, do pigmento biliar bilirrubina, e de lipídeos na corrente sanguínea, em vez da eliminação normal.

A colestase intra-hepática é caracterizada por amplo bloqueio de pequenos dutos, ou por distúrbios, como a hepatite, que prejudicam a capacidade do corpo de eliminar biliar. A colestase intra-hepática também pode ser causada por doença alcoólica do fígado, cirrose biliar primária, câncer que se espalhou (metastizou) desde outra parte do corpo, colangite esclerosante primária, cálculos biliares, cólica biliar e colecistite aguda. Ela também pode ocorrer como uma complicação de cirurgia, ferimento grave, fibrose cística, infecção, ou alimentação intravenosa, ou pode ainda ser induzida por drogas. A colestase também pode ocorrer como uma complicação da gravidez e frequentemente se desenvolve durante o segundo e terceiro trimestres.

A colestase extra-hepática é, na maioria das vezes, causada por coledocolitíase (pedras no duto biliar), estenose biliar benigna (estreitamento não canceroso do

duto comum), colangiocarcinoma (carcinoma dutal) e carcinoma pancreático. A colestase extra-hepática pode ocorrer como efeito colateral de muitas medicações.

Consequentemente, compostos e composições providos no presente podem ser usados para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de colestase intra-hepática ou extra-hepática, inclusive, sem limitação, artesia das vias biliares, colestase obstétrica, colestase neonatal, colestase induzida por droga, colestase originária da infecção por Hepatitis C, doença hepática colestática crônica, como cirrose biliar primária (PBC, do inglês Primary Biliary Cirrhosis) e colangite esclerosante primária (PSC, do inglês Primary Sclerosing Cholangitis).

Esta invenção provê ainda métodos para o tratamento da obesidade, bem como para o tratamento das complicações da obesidade, por meio da administração de um composto ou composição da presente invenção. Os termos "obeso(a)" e "obesidade" referem-se, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, a um Índice de Massa Corporal (BMI, do inglês Body Mass Index) acima de 27,8 kg/m² para homens e 27,3 kg/m² para mulheres (BMI é igual a peso (kg)/altura (m²). A obesidade é associada a uma variedade de condições médicas, inclusive diabetes e um evento de doença aterosclerótica. (Vide, por exemplo, Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181, e Knowler e outros, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551). Consequentemente, os compostos ou composições reivindicados podem ser usados para o tratamento da obesidade ou suas complicações, e podem ser identificados, formulados e administrados conforme anteriormente descrito acima.

E. Terapia Combinada

A presente invenção provê também uma terapia combinada usando um ou mais compostos ou composições contemplados no presente, ou um derivado farmacêuticamente aceitável dos

mesmos, em combinação com um ou mais dos seguintes: agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes elevadores do HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores da biossíntese do colesterol (como os inibidores da HMG CoA redutase, por exemplo: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rivastatina), inibidores da ácil-coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inibidores da absorção de colesterol, 5 sequestradores de ácido biliar (tais como resinas trocadoras de ânions, ou aminas quaternárias (por exemplo, colestiramina ou colestipol)), indutores do receptor da lipoproteína de baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, ciprofibrato, gemfibrozil, vitamina B6, 10 vitamina B12, vitaminas anti-oxidantes, Beta-bloqueadores, agentes anti-diabetes, antagonistas da angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores da agregação plaquetária, antagonistas do receptor de fibrinogênio, agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR (do inglês Liver X Receptor) α ou β , aspirina ou 20 derivados de ácido fibríco. O composto ou composição descrito(a) no presente, ou seu derivado farmacêuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, anteriormente ou posteriormente à administração de um ou mais dos agentes 25 acima. A presente invenção provê também composições farmacêuticas que contêm um composto da presente invenção e um ou mais dos agentes acima.

A terapia de combinação inclui a administração de uma única formulação de dosagem farmacêutica que contém um 30 composto da presente invenção e um ou mais agentes ativos adicionais, bem como a administração de um composto da presente invenção e cada agente ativo em sua própria formulação de dosagem farmacêutica. Por exemplo, um agonista, agonista parcial, antagonista parcial ou

antagonista do receptor farnesóide X da presente invenção e um inibidor da HMG-CoA redutase podem ser administrados a um paciente juntos em uma única composição de dosagem oral, tal como um comprimido ou cápsula, ou cada agente pode ser
5 administrado em formulações separadas de dosagem oral. Nos casos em que são usadas formulações de dosagens separadas, os compostos descritos no presente e um ou mais agentes ativos adicionais podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, isto é, simultaneamente, ou em momentos
10 separadamente escalonados, isto é, sequencialmente; entende-se que a terapia combinada inclui todos esses regimes.

Um exemplo de terapia combinada que modula, ou previne o estabelecimento dos sintomas, ou as complicações
15 associadas da aterosclerose, é a administração com um ou mais dos seguintes agentes ativos: um agente anti-hiperlipidêmico; um agente elevador do HDL plasmático; um agente anti-hipercolesterolêmico, tal como um inibidor da biossíntese do colesterol, por exemplo, um inibidor da
20 hidroximetilglutaril (HMG)-CoA redutase (também conhecido como drogas estatinas, tal como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina); um inibidor da HMG-CoA sintase, um inibidor da esqualeno sintetase (também conhecido como inibidor da esqualeno sintase), um inibidor
25 da acil-coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT), tal como a melinamida; probucol; ácido nicotínico e os seus sais e niacinamida; um inibidor da absorção do colesterol, tal como β -sitosterol; uma resina trocadora de ânions sequestradora de ácido biliar, tal como colestiramina,
30 colestipol ou dialquilaminoalquil derivados de um dextrano de ligação cruzada; um indutor do receptor de LDL (lipoproteína de baixa densidade); fibratos, tais como clofibrato, benzofibrato, fenofibrato e gemfibrizol; vitamina B6 (também conhecida como piridoxina) e os sais

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, tal como o sal HCl; vitamina B12 (também conhecida como cianocobalamina), vitamina B3 (também conhecida como ácido nicotínico e niacinamida, supra); vitaminas anti-oxidantes, tais como
5 vitamina C e E, e beta caroteno; um beta-bloqueador; agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR α ou β , um antagonista da angiotensina II; um inibidor da enzima conversora da angiotensina, e um inibidor da agregação de plaquetas, tal como um antagonista do receptor de
10 fibrinogênio (isto é, antagonistas do receptor do fibrinogênio glicoproteína IIb/IIIa). E aspirina.

Um composto ou composição da presente invenção é, preferivelmente, administrado com um inibidor da biossíntese do colesterol, especialmente um redutor da HMG-
15 CoA redutase. O termo inibidor da HMG-CoA redutase destina-se a incluir todas as formas de sal, éster, ácido livre e lactona dos compostos que têm atividade inibidora de HMG-CoA redutase e, portanto, o uso de tais formas de sal, ésteres, ácidos livres e lactona está incluído no escopo da
20 presente invenção. Outros inibidores da HMG-CoA redutase podem ser prontamente identificados usando-se ensaios bem conhecidos na arte. Por exemplo, ensaios adequados são descritos ou reportados na Patente U.S. No. 4.231.938 e em WO-84/02131. Exemplos de inibidores da HMG-CoA redutase
25 incluem, sem limitação: lovastatina (MEVACOR®; vide Patente U.S. No. 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; vide Patente U.S. No. 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACHOL®; vide Patente U.S. No. 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOL®; vide Patente U.S. No. 5.354.772); atorvastatina cálcica
30 (LIPITOR®; vide Patente U.S. No. 5.273.995) e rivastatina (também conhecida como cerivastatina; vide Patente U.S. No. 5.177.080). As fórmulas estruturais desses inibidores e outros inibidores adicionais da HMG-CoA redutase que podem ser usados nos métodos da presente invenção são descritas

na página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 de fevereiro de 1996). Em uma incorporação, o inibidor da HMG-CoA redutase é selecionado entre lovastatina e simvastatina.

- 5 Informações sobre dosagens para inibidores da HMG-CoA redutase são bastante conhecidas na arte, pois vários inibidores da HMG-CoA redutase são comercializados nos Estados Unidos. Em particular, as quantidades das dosagens diárias do inibidor da HMG-CoA redutase podem ser iguais ou
- 10 semelhantes às quantidades que são empregadas para o tratamento anti-hipercolesterolêmico e que são descritas em *Physicians' Desk Reference* (PDR). Por exemplo, vide a 50ª. Ed. de PDR, 1996 (Medical Economics Co); em particular, vide a página 216, sob o título "*Hypolipidemics*", subtítulo
- 15 "*HGM-CoA Reductase Inhibitors*" e as páginas de referência ali citadas. Preferivelmente, a quantidade da dosagem oral de inibidor da HMG-CoA redutase é de 1 a 200 mg/dia e, mais preferivelmente, de cerca de 5 a 160 mg/dia. Entretanto, as quantidades das dosagens irão variar dependendo da potência
- 20 do inibidor de HMG-CoA redutase específico usado, bem como de outros fatores conforme observado acima. Um inibidor da HMG-CoA redutase que tenha uma potência suficientemente maior pode ser administrado em dosagens diárias de submiligramas.
- 25 Como exemplos, a quantidade da dosagem diária de simvastatina pode ser selecionada entre 5 mg, 10 mg, 30 mg, 40 mg, 80 mg e 160 mg; de lovastatina, 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg; de fluvastatina sódica, 20 mg, 40 mg e 80 mg e, de pravastatina sódica, 10 mg, 20 mg, e 40 mg. A quantidade da
- 30 dosagem diária de atorvastatina cálcica pode ficar na faixa de 1 mg a 160 mg e, mais especificamente, de 5 mg a 8 mg. A administração oral pode ser em uma única dose ou em doses divididas em duas, três ou quatro vezes por dia, embora seja preferida uma única dose diária do inibidor da HMG-CoA

redutase.

É provável que os pacientes diabéticos sofram desenvolvimento prematuro de eventos de doença aterosclerótica e apresentem uma taxa mais alta de doenças cardiovasculares e vasculares periféricas. A hiperlipidemia e dislipidemia são importantes fatores precipitadores dessas doenças. Vide, por exemplo, Wilson, J. e outros (editores) "Disorders of Lipid Metabolism", capítulo 23, *Textbook of Endocrinology*, 9ª edição (W.B. Sanders Company, Philadelphia, Pa., U.S.A. 1998). A dislipidemia é caracterizada por níveis anormais de lipoproteínas no plasma sanguíneo (por exemplo, níveis elevados de LDL, VLDL e níveis baixos de HDL), e demonstrou ser um dos fatores que mais contribuem para a maior incidência de eventos coronários e mortes entre sujeitos diabéticos (vide, por exemplo, Joslin, E., *Ann. Chim. Méd.* (1927) 5:1061-1079). Estudos epidemiológicos publicados desde então confirmaram a associação e têm mostrado um número muitas vezes maior de mortes coronárias entre sujeitos diabéticos em comparação com sujeitos não diabéticos (vide, por exemplo, Garcia, M.J., e outros, *Diabetes* (1974) 23:105-11 (1974) e Laakso, M. e Lehto, S. *Diabetes Reviews* (1997) 5(4):294-315.

Os métodos da presente invenção podem ser usados efetivamente em combinação com um ou mais agentes anti-diabetes ativos adicionais, dependendo da terapia-alvo desejada (vide, por exemplo, Turner, N. e outros, *Prog. Drug. Res.* (1998) 51:33-94; Haffner, S. *Diabetes Care* (1998) 21:160-178, e DeFronzo, R. e outros (editores), *Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5, No. 4).

Numerosos estudos investigaram os benefícios de terapias combinadas com agentes orais (vide, por exemplo, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21:87-92; Bardin, C.W. (ed) *Current*

Therapy in Endocrinology and Metabolism, 6ª edição (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. e outros, *Ann. Intern. Med.* (1994) 121:928-935; Coniff, R. e outros, *Clin. Ther.* (1997) 19:16-26, Coniff, R. e outros, *Am. J. Med.* (1995) 98:443-451, e Iwamoto, Y. e outros, *Diabet. Med.* (1996) 13:365-370; Kwiterovich, P., *Am. J. Cardiol.* (1998) 82(12A):3U-17U. Esses estudos indicam que a modulação da hiperlipidemia associada à diabetes pode melhorar ainda mais o resultado do tratamento da diabetes.

- 10 Conseqüentemente, outra terapia combinada reivindicada no presente é adequada para o tratamento da diabetes e seus sintomas, complicações e distúrbios, e inclui a co-administração dos compostos ou composições descritos no presente com, por exemplo, sulfoniluréias (tais como
- 15 clorpropamida, tolbutamida, acetoxamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinase, glimepirida e glipizida), biguanidas (tal como metformina), tiazolidinedionas (tais como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona e rosiglitazona) e os sensibilizadores de insulina
- 20 correspondentes, tais como ativadores seletivos e não seletivos de PPAR α , PPAR β e PPAR γ ; agonistas, antagonistas e agonistas parciais de LXR α e β , desidroepiandrosterona (também denominada DHEA ou seu éster sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); antiglicocorticóides; inibidores de TNF α ;
- 25 inibidores da α -glicosidase (tais como acarbose, miglitol e voglibose); pramlintida (um análogo sintético do hormônio humano amilina), outras drogas secretagogas da insulina (tais como repaglinida, gliquidona e nateglinida), insulina, bem como os agentes ativos discutidos acima para
- 30 o tratamento da aterosclerose.

Um outro exemplo de terapia combinada reivindicada no presente é a co-administração dos compostos ou composições reivindicados descritos no presente com compostos ou composições para o tratamento da obesidade ou distúrbios

relacionados à obesidade, em que os compostos reivindicados podem ser efetivamente usados em combinação com, por exemplo, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, manzidol; fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, 5 agentes agonistas do adrenoceptor β_3 ; sibutramina, inibidores da lipase gastrointestinal (tal como orlistat), agonistas, antagonistas e agonistas parciais de LXR α ou β e leptinas. Outros agentes usados no tratamento da obesidade ou dos distúrbios relacionados com a obesidade 10 incluem neuropeptídeo Y, enterostatina, colecistoquinina, bombesina, amilina, receptores H_3 de histamina, receptores D_2 de dopamina, hormônio estimulador de melanócito, fator de liberação da corticotrofina, galanina e ácido gama-amino butírico (GABA, do inglês Gámma Amino Butyric Acid).

15 Outro exemplo de uma terapia combinada reivindicada é a co-administração de um composto ou composição reivindicados descritos no presente com compostos ou composições para tratar a colestase e seus sintomas, complicações e distúrbios. Tais compostos co-administrados 20 incluem, por exemplo, Actigall (ácido ursodesoxicólico - UDCA, do inglês UrsoDeoxyCholic Acid), corticosteróides, agentes anti-infectantes (Rifampin, Rifadin, Rimactane), agentes anti-virais, Vitamina D, Vitamina A, fenobarbital, colestiramina, luz Ultra Violeta, anti-histaminas, 25 antagonistas do receptor de opiato oral e biofosfatos, para o tratamento, prevenção, ou melhora de um ou mais sintomas de colestase intra-hepática ou extra-hepática. Informações sobre dosagens desses agentes são bastante conhecidas na arte.

30 F. Incorporações Preferenciais

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^3 é COR^9 ; R^9 é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil

opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; R^6 ou R^7 é
 5 alquil opcionalmente substituído; n é de 0 a 3; R^8 é alquil opcionalmente substituído ou halo, preferivelmente fluoro, cloro ou bromo.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção em que R^9
 10 é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou pentil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da invenção, onde R^9 é heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil
 15 opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^9
 20 é heteroaril opcionalmente substituído ou heteroaralquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário de Invenção, onde R^9 é heterociclil
 25 heterociclilalquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^{11} é alquil
 opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou pentil.

30 Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^3 é $CON(R^{11})(R^{12})$; R^{11} é hidrogênio ou alquil
 opcionalmente substituído; R^{12} é alquil
 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,

aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil
 opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído; R^6 ou R^7 é
 5 alquil opcionalmente substituído e n é de 0 a 3.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^{11}
 e R^{12} , juntamente com o átomo ao qual estão presos formam
 heterociclil opcionalmente substituído ou
 10 heterociclilalquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^{11}
 e R^{12} , juntamente com o átomo ao qual estão presos, formam
 heterociclil opcionalmente substituído ou
 15 heterociclilalquil opcionalmente substituído, com um ou
 mais Q^1 .

Em uma incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^3
 é $CON(R^{11})(R^{12})$, R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado no
 20 grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil,
 butil, isobutil, dimetilamino, ciclopentil, ciclohexil,
 cicloheptil, fenil, 2-morfolin-4-iletal, 3-morfolin-4-
 ilpropil, 3-morfolin-4-ilpropil)amino, e piperidinil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um
 25 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^{11}
 e R^{12} juntamente com o átomo ao qual estão presos formam
 heterociclil opcionalmente substituído ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído, selecionados
 no grupo que consiste de pirrolidin-1-il, 4-pirrolidin-1-
 30 il, piperidin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, piperidin-3-il,
 piperidinil, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabíciclo[2.2.1]hepto-
 2-il-azepanil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^9

é aril opcionalmente substituído ou aralquil, opcionalmente substituído com um ou mais Q¹.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde Q¹ é selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, dietilamino, dimetilamino, dietilaminometil, dietilaminoetil, dimetilaminopropiloximetil, fenil, fenilmetil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletal, e morfolino-4-metil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde Q¹ é selecionado no grupo que consiste de hidroxil, ciano, 2-metil; 3-metil; metilpiperazinil, 3-clorometil, 3,4-difluoro; 3-metil, 4-metil; 2-metiloxil; 3-metiloxil; 4-metiloxil; 3-fluoro-4-metil; 4-fluoro-3-metil; 2-trifluorometiloxil; 2-cloro; 3-cloro; 4-cloro; 2,4-dicloro; 2-cloro-3,6-difluoro, 3-cloro-2,6-difluoro, 2-fluoro; 3-fluoro; 2-bromo; 3-trifluorometil; 2,3-difluoro; 2,4-difluoro; 2,5-difluoro; 2,6-difluoro; 3,4-difluoro; 3,6-difluoro; 3,4-difluoro; 2,3-difluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-3-trifluorometil; 3-fluoro-5-trifluorometil; 2,5-bistrifluorometil; 3,5-bistrifluorometil; 3-cloro-2-fluoro-4-trifluorometil; 3-fluoro-4-trifluorometil; 4-fluoro-3-trifluorometil; 4-fluoro-2-trifluorometil; 2-cloro-4-fluoro; 3-cloro-4-fluoro; 2-trifluorometil; 4-trifluorometil; 2,3,4-trifluoro; 2,4,6-trifluoro; 2,4,5-trifluoro; 3,4-bis(metiloxil); 3-fenilmetiloxil; metiloxifenilmetiloxil, 4-piperidin-4-il, 3-piperidin-4-il, 3-piperidina-4-metil, piperidin-4-ilmetil, dimetilaminometil, dietilaminometil, dimetilaminoetiloxil, dimetilaminopropiloxil, dietilaminopropiloxil, 4-metilsulfonilpiperazin-1-il, 3-azepan-1-ilmetil, 4-metil-1,4-diazepan-1-il, 3-pirrolidin-1-iletal, 4-metilpiperazin-

1-ilmetil; 4-etilpiperazin-1-ilmetil; 3-piperazin-1-ilmetil; morfolin-4-ilmetil; 3-morfolin-4-ilmetil; 2-morfolin-4-iletiloxi; 2-piperidin-1-iletiloxi; 3-morfolin-4-ilpropiloxi 1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il, 4-acetilpiperazin-1-ilmetil; metilbenzotriazolil, 4-dimetiletiloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil, 4-fenilsulfonilpiperazin-1-ilmetil, 4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il, 4-etilsulfonilpiperazin-1-ilmetil, 4-ciclopropil carbonilpiperazin-1-ilmetil, 2-metilpropanoilpiperazin-1-ilmetil, 4-fenilcarbonil piperazin-1-ilmetil, 3-azocan-1-ilmetil, 4-acetil-1,4-diazepan-1-il, 4-fenilamino carbonilpiperazin-1-ilmetil; 4-etilaminocarbonilpiperazin-1-ilmetil; 3-piperidin-1-ilpropiloxi, 2-pirrolidin-1-iletiloxi; 3-piperidin-1-ilpropiloxi; e 3-morfolin-4-ilpropiloxi.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R⁹ é heteroaril opcionalmente substituído ou heteroaralquil opcionalmente substituído, substituídos opcionalmente com um ou mais Q¹.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde Q¹ é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, halo e haloalquil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R⁹ é heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído, substituídos opcionalmente com um ou mais Q¹.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde Q¹ é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril

opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R⁹ é selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, pentil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; dimetilaminopropil, 4-metilpentil; (3s,5s,7s)-triciclo{3.3.1.1~3,7~}dec-1-il; 1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il; fenil, isoxazolil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, morfolinil, benzodioxolil, e benzotriazolil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde Q¹ é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R⁸ é hidroxil, halogênio, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R⁸ é selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil e isobutil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto da fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou pentil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$ e R^{11} é selecionado no grupo que consiste de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il; 2-piperidin-1-iletiaminocarbonil; 2,3-diidroxipropil ou 2-fluoro-1-(fluorometil)etil, hidroxietil, fenilmetiloxietil, 3,4-difluorofenilcarboniloxi-1-metiletil, e 2-hidroxi-1-metiletil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $C(J)N(R^{10})(R^{11})$ e R^{11} é alquil opcionalmente substituído, selecionado no grupo que consiste de isopropil, beta-alanina, 2,3-diidroxipropil, e 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído e halogênio, preferivelmente metil, cloro, bromo, fluoro, ou 3,4-difluoro.

Em uma incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$ e R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil ou isobutil; mais preferivelmente, isopropil; J é O; R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, ou propil; mais preferivelmente, metil; n é 0; R^3 é COR^9 , em que R^9 é heterociclil opcionalmente substituído ou

heterociclilalquil opcionalmente substituído, preferivelmente piperidin-3-il ou piperidin-4-il; em que R^9 é opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 ; onde Q^1 é selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, halo e haloalquil; preferivelmente, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou metiletildietilamino; mais preferivelmente, isopropil ou metiletildietilamino.

Em outra incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; J é O, R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, ou propil; mais preferivelmente, metil; e n é 0. R^3 é COR^9 ; R^9 é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterocaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; mais preferivelmente, R^9 é metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, pentil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; dimetilaminopropil, 4-metilpentil; ou (3s,5s,7s)-triciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-il; mais preferivelmente, butil, ciclohexil ou cicloheptil. R^9 é opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 selecionados no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, butil, ciclohexil ou cicloheptil. Em outra incorporação preferencial, o composto é um composto com a

fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou pentil; mais preferivelmente, metil; J é O; R^6 ou R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é de 0 a 3; R^8 é alquil opcionalmente substituído ou halo, preferivelmente fluoro, cloro ou bromo; R^3 é $CO(NR^{11})(NR^{12})$, onde R^{11} é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; preferivelmente hidrogênio, metil, ou etil; mais preferivelmente hidrogênio; R^{12} é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil, diêtilamino, dimetilamino, 2-morfolin-4-iletal, 3-morfolin-4-ilpropil, 3-morfolin-4-ilpropil)amino, ou piperidinil. R^{11} e R^{12} , juntamente com o átomo ao qual estão presos, formam heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente pirrolidin-1-il, 4-pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-etilpiperazin-1-il, 4-piperazin-1-il, 4-propilpiperazin-1-il, piperidin-3-il, piperidinil, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabíciclo [2.2.1]hept-2-il ou azepanil;

R^{11} e R^{12} , juntos, são opcionalmente substituídos com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, metil, etil, propil, dietilamino, dimetilamino, dietilaminometil, dietilaminoetil,

dimetilaminopropiloximetil, fenil, fenilmetil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, 2-oxo-2-pirrolidin-1-etil, ou morfolino-4-metil.

5 Em outra incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; J é O; R^6 ou R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é de 0 a 3; R^8 é halo; preferivelmente, fluoro, cloro ou bromo; cada R^{10} é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil ou pentil; mais preferivelmente, isopropil; R^3 é $CO(NR^{11})(NR^{12})$; cada R^{11} é preferivelmente hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; mais preferivelmente metil, ou etil; mais preferivelmente ainda, hidrogênio; R^{12} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil; cicloalquil opcionalmente substituído, ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; ou aril opcionalmente substituído, ou aralquil opcionalmente substituído, preferivelmente fenilmetil ou fenil.

25 Em outra incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; J é O; R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, ou propil, e n é 0. R^3 é COR^9 , onde R^9 é aril opcionalmente substituído ou aralquil opcionalmente substituído; preferivelmente fenil; onde R^9 é substituído com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de

hidroxi, halogênio, haloalquil, haloalcóxi, alquil
 opcionalmente substituído, alcoxi, ciano, aril
 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 5 heterociclilalquil opcionalmente substituído; Q^1 é
 preferivelmente hidroxi, ciano, 2-metil; 3-metil;
 metilpiperazinil, 3-clorometil, 3,4-difluoro; 3-metil, 4-
 metil; 2-metiloxi; 3-metiloxi; 4-metiloxi; 3-fluoro-4-
 metil; 4-fluoro-3-metil; 2-trifluorometiloxi; 2-cloro; 3-
 10 cloro; 4-cloro; 2,4-dicloro; 2-cloro-3,6-difluoro, 3-cloro-
 2,6-difluoro, 2-fluoro; 3-fluoro; 2-bromo; 3-
 trifluorometil; 2,3-difluoro; 2,4-difluoro; 2,5-difluoro;
 2,6-difluoro; 3,4-difluoro; 3,6-difluoro; 3,4-difluoro;
 2,3-difluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-4-trifluorometil;
 15 2-fluoro-3-trifluorometil; 3-fluoro-5-trifluorometil; 2,5-
 bistrifluorometil; 3,5-bistrifluorometil; 3-cloro-2-fluoro-
 4-trifluorometil; 3-fluoro-4-trifluorometil; 4-fluoro-3-
 trifluorometil; 4-fluoro-2-trifluorometil; 2-cloro-4-
 fluoro; 3-cloro-4-fluoro; 2-trifluorometil; 4-
 20 trifluorometil; 2,3,4-trifluoro; 2,4,6-trifluoro; 2,4,5-
 trifluoro; 3,4-bis(metiloxi); 3-fenilmetiloxi; ou
 metiloxifenilmetiloxi.

Em outra incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1
 25 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^{11} é alquil opcionalmente substituído;
 preferivelmente, metil, etil, propil, isopropil, butil,
 isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; R^6 ou R^7
 é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil,
 etil ou propil; mais preferivelmente, metil, e n é 0. R^3 é
 30 COR^9 , onde R^9 é aril opcionalmente substituído, aralquil
 opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
 substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
 heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquil
 opcionalmente substituído; mais preferivelmente, 1,3

benzodioxol-5-il ou metilisoxazol-3-il; onde R^9 é opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, halogênio ou haloalquil; preferivelmente metil, etil, 5 propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil, fluoro, cloro ou bromo.

Em outra incorporação preferencial, o composto é um composto com a fórmula I do Sumário da Invenção, onde R^1 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^{11} é alquil opcionalmente substituído, 10 preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil ou propil; mais preferivelmente, metil; e n é 0. R^3 é COR^9 , onde R^9 é aril opcionalmente substituído, ou aralquil 15 opcionalmente substituído; preferivelmente, fenil. R^9 é opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil independentemente substituído opcionalmente, halogênio, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, 20 heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; Q^1 é preferivelmente 3,4-difluoro; 4-piperidin-4-il, 3-piperidin-4-il, 3-piperidin-4-ilmetil, piperidin-4-ilmetil, dimetilaminometil, dietilaminometil, dimetilaminoetiloxi, 25 dimetilaminopropiloxi, dietilaminopropiloxi, 4-metilsulfonilpiperazin-1-il, 3-azepan-1-ilmetil, 4-metil-1,4-diazepan-1-il, 3-pirrolidin-1-iletal, 4-metilpiperazin-1-ilmetil; 4-etilpiperazin-1-ilmetil; 3-piperazin-1-ilmetil; morfolin-4-ilmetil; 3-morfolin-4-ilmetil; 2-morfolin-4-iletaloxi; 2-piperidin-1-iletaloxi; 3-morfolin-4-ilpropiloxi 1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il, 4-acetilpiperazin-1-ilmetil; metilbenzotriazolil, 30 dimetiletaloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil, 4-fenilsulfonilpiperazin-1-ilmetil, 4-

fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il, 4-etilsulfonil-
 piperazin-1-ilmetil, 4-ciclopropil carbonilpiperazin-1-
 ilmetil, 2-metilpropanoilpiperazin-1-ilmetil, 4-
 fenilcarbonil piperazin-1-ilmetil, 3-azocan-1-ilmetil, 4-
 5 acetil-1,4-diazepan-1-il, 4-fenilamino carbonilpiperazin-1-
 ilmetil; 4-etilaminocarbonilpiperazin-1-ilmetil; 3-
 piperidin-1-ilpropiloxi, 2-pirrolidin-1-iletiloxi; 3-
 piperidin-1-ilpropiloxi; ou 3-morfolin-4-ilpropiloxi.

Em outra incorporação preferencial, o composto é um
 10 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1
 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^{11} é alquil opcionalmente substituído,
 preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil,
 isobutil ou pentil; mais preferivelmente, metil; R^6 ou R^7 é
 alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil,
 15 etil, ou propil; mais preferivelmente, metil, e n é 0. R^3 é
 COR^9 onde R^9 é aril opcionalmente substituído, ou aralquil
 opcionalmente substituído, preferivelmente fenil. R^9 é
 opcionalmente substituído com $-O-(CH_2)_p-R^{28}$. p é de 1 a 3;
 R^{28} é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente
 20 substituído, aralquil opcionalmente substituído,
 heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído;
 preferivelmente, R^{28} é fenil, dimetilamino, dietilamino, N-
 etil, N-metil amino, morfolinil, piperidinil, piperazinil,
 25 pirrolidinil, morfolinil, ou 4-metiloxifenil.

Em outra incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1
 é $-C(J)OR^{11}$; J é O, R^{11} é alquil opcionalmente substituído,
 preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil,
 30 isobutil ou pentil; mais preferivelmente, metil; R^6 ou R^7 é
 alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil,
 etil, ou propil, mais preferivelmente, metil, e n é 0. R^3 é
 COR^9 , onde R^9 é aril opcionalmente substituído, aralquil
 opcionalmente substituído, preferivelmente fenil. R^9 é

opcionalmente substituído com um mais Q^1 . R^9 é
 opcionalmente substituído com $-(CH_2)_p-R^{29}$; p é de 1 a 3; R^{29}
 é halogênio, alquil opcionalmente substituído, aril
 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
 5 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído;
 preferivelmente, R^{29} é dimetilamino, dietilamino, N-etil,
 N-metil amino, cloro, morfolinil, piperidinil, piperazinil,
 piperazin-1-ilmetil, piperazin-1-iletil, pirrolidinil,
 10 morfolinil, metiloxifenil; 4-acetilpiperazin-1-il; 4-
 metilsulfonilpiperazin-1-il; azepanil; azocan-1-il; 4-
 metil-1,4-diazepan-1-il; 4-acetil-1,4-diazepan-1-il;
 dimetiletiloxi carbonilpiperazin-1-il; 4-fenilsulfonil
 piperazin-1-il; 4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il;
 15 etilsulfonil piperazin-1-il; ciclopropilcarbonil piperazin-
 1-il; 2-metilpropanoil piperazin-1-il; fenilcarbonil
 piperazin-1-il; 4-fenilaminocarbonil-piperazin-1-il; ou 4-
 etilaminocarbonilpiperazin-1-il; Q^1 é halogênio ou alquil
 opcionalmente substituído; preferivelmente, metil, cloro,
 20 fluoro ou bromo, e m é de 0 a 3.

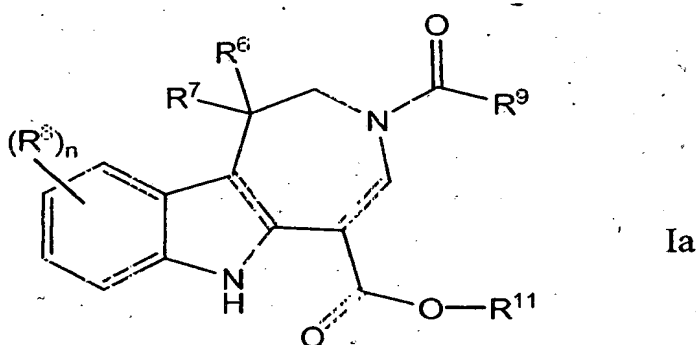
Em outra incorporação preferencial, o composto é um
 composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R^1
 é $-C(J)OR^{11}$; J é O; R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente
 substituído, preferivelmente metil, etil, ou propil; mais
 25 preferivelmente, metil; e n é 0. R^3 é COR^9 , em que R^9 é aril
 opcionalmente substituído, ou aralquil opcionalmente
 substituído; preferivelmente, fenil. R^9 é opcionalmente
 substituído com um ou mais Q^1 . Cada R^{11} é,
 independentemente, alquil opcionalmente substituído, aril
 30 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído.
 Preferivelmente, R^{11} é 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il; 2-
 piperidin-1-iletilaminocarbonil; 2,3-diidroxipropil ou 2-

fluoro-1-(fluorometil)etil, hidroxietil, fenilmetiloxietil, 3,4-difluorofenilcarboniloxi-1-metiletil, 2-hidroxi-1-metiletil; p é de 1 a 3; Q¹ é halogênio ou alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, cloro, fluoro, bromo ou 3,4-difluoro.

Em outra incorporação, o composto é um composto com a fórmula (I) do Sumário da Invenção, onde R¹ é -C(J)N(R¹⁰)(R¹¹); J é O; R¹⁰ é, independentemente, hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; mais preferivelmente, hidrogênio; R¹¹ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente isopropil; beta-alanina, 2,3-diidroxipropil, ou 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil; R⁶ ou R⁷ é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, ou propil; mais preferivelmente, metil, e n é de 0 a 3; R⁸ é alquil opcionalmente substituído, ou halo, preferivelmente cloro, bromo ou fluoro. R³ é COR⁹, onde R⁹ é aril opcionalmente substituído, ou aralquil opcionalmente substituído; preferivelmente, fenil. R⁹ é opcionalmente substituído com um ou mais Q¹ selecionado(s) no grupo que consiste de halogênio e alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, cloro, fluoro, bromo ou 3,4-difluoro.

Em outra incorporação, R¹ é -C(J)OR¹¹; J é O; R¹¹ é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, metil; R⁶ ou R⁷ é alquil opcionalmente substituído; preferivelmente, metil, etil, ou propil; mais preferivelmente, metil; R⁸ é OR, onde R é, independentemente, hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído. Preferivelmente, R é 2-(dimetilamino)etilaminocarbonil; 1,1-dimetiletiloxycarbonil; 2-dietyl

aminoetilaminocarbonil; dimetilaminopropil;
 dimetilaminoetil; metilamino carbonil; dietilaminoetil;
 metiloxietil; dimetilaminopropilaminocarbonil; fenilmetil;
 hidroxil; 2-pirrolidinil-1-ilaminocarbonil; e n é 1-3. R³ é
 5 COR⁹, onde R⁹ é aril opcionalmente substituído ou aralquil
 opcionalmente substituído, preferivelmente fenil. R⁹ é
 opcionalmente substituído com um ou mais Q¹ selecionado(s)
 no grupo que consiste de halogênio e alquil opcionalmente
 substituído, preferivelmente metil, cloro, fluoro, bromo e
 10 3,4-difluoro.



Na Incorporação 1, a invenção provê um composto com a
 Fórmula Ia, onde cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil
 opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0;
 15 R¹¹ é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente
 metil, etil, propil, isopropil, butil ou isobutil; mais
 preferivelmente, metil. R⁹ é alquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído.
 20 Preferivelmente, R⁹ é piperidin-3-il ou piperidin-4-il. R⁹
 é opcionalmente substituído com um ou mais Q¹
 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil
 opcionalmente substituído, halo e haloalquil;
 preferivelmente, metil, etil, propil, isopropil, butil, ou
 25 metiletildietilamino; mais preferivelmente, metil ou
 metiletildietilamino.

Os compostos preferenciais da Incorporação 1 são
 selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato, e

1-metiletil 3-[4-(dimetilamino), butanoil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

10 Na Incorporação 2, a invenção provê um composto com a Fórmula Ia, em que cada R^6 e R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído; preferivelmente, metil; n é 0; R^9 é alquil opcionalmente substituído, aril
15 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterociclil
opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroarilalquil
opcionalmente substituído; preferivelmente, R^9 é metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, pentil,
20 ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; dimetilaminopropil, 4-metilpentil; (3s,5s,7s)-tríciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-il;
mais preferivelmente, butil, ciclohexil ou cicloheptil. R^9 é opcionalmente substituído com um ou mais Q^1
selecionado(s) no grupo que consiste de alquil
25 opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil e pentil. Cada R^{10} é,
independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil,
isobutil ou pentil.

30 Os compostos preferenciais da Incorporação 2 são selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 3-(ciclohexilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-butanoil-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-pentanoil-1,2,3,6-

5 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-(ciclopentilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-(2,2-dimetil propanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 3-(2-etilbutanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(3-metilbutanoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

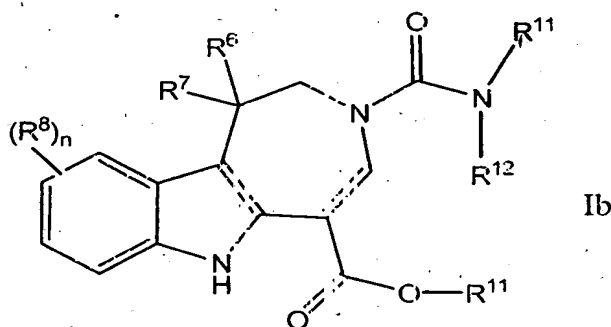
1-metiletil 3-(cicloheptilcarbonil)-1,1-dimetil-15 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-propanoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3s,5s,7s)-tríciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-ilcarbonil]-1,2,3,6-

20 tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(4-metilpentanoil)-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;



Na incorporação 3, a invenção provê um composto com a
25 fórmula Ib, onde cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil
opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0;
cada R¹¹ é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído;
preferivelmente hidrogênio, metil, ou etil; mais

preferivelmente hidrogênio; R^{12} é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil, dietilamino, dimetilamino, 2-morfolin-4-iletil, 3-morfolin-4-ilpropil, 3-morfolin-4-ilpropil)amino, ou piperidinil. R^{11} e R^{12} juntamente com o átomo ao qual estão presos formam heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente pirrolidin-1-il, 4-pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-etilpiperazin-1-il, 4-piperazin-1-il, 4-propilpiperazin-1-il, piperidin-3-il, piperidinil, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il ou azepanil.

R^{11} e R^{12} , juntos, são opcionalmente substituídos com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, etil, propil, dietilamino, dimetilamino, dietilaminometil, dietilaminoetil, dimetilaminopropiloximetil, fenil, fenilmetil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil, ou morfolino-4-metil.

Os compostos preferenciais da Incorporação 2 são selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-pirrolidin-1-

ilpiperidin-1-il) carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 3-([3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino) carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-morfolin-4-ilpropil)amino]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([2-morfolin-4-iletiletil)amino]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 3-([2-(diethylamino)etil](etil)amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino

[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-propilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 9-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 3-[[4-(dietilamino) piperidin-1-il]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 8-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-8-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-ilettil)piperazin-1-il]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(4-[2-(dietilamino) etil]piperazin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 3-[[3-(dietilamino) piperidin-1-il]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-(azepan-1-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-

il) carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(morfolin-4-il carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 3-({3-[(dimetilamino) metil]piperidin-1-il} carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-({(3S)-3-[(dimetilamino) metil]piperidin-1-il} carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 3-({(3R)-3-[(dimetilamino) metil]piperidin-1-il} carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(di)etilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[3-(morfolin-4-il metil)piperidin-1-il] carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3S)-piperidin-3-il amino] carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-{[3-({[3-(dimetilamino) propil]oxi} metil)piperidin-1-il] carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(piperidin-3-il amino) carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3R)-3-(morfolin-4-il metil)piperidin-1-il] carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3R)-3-(piperidin-1-il metil)piperidin-1-il] carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[4-(fenil metil)-1,4-

diazepan-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 3-[(3'R)-1,3'-bipiperidin-1'-ilcarbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

Na Incorporação 4, a invenção provê um composto com a fórmula Ib, em que cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0; cada R¹⁰ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, isopropil. Cada R¹¹ é, preferivelmente, hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; preferivelmente metil, ou etil; mais preferivelmente, hidrogênio; R¹² é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil; cicloalquil opcionalmente substituído ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; aril opcionalmente substituído ou aralquil opcionalmente substituído, preferivelmente fenilmetil ou fenil.

Os compostos preferenciais da Incorporação 4 são selecionados no grupo que consiste de:

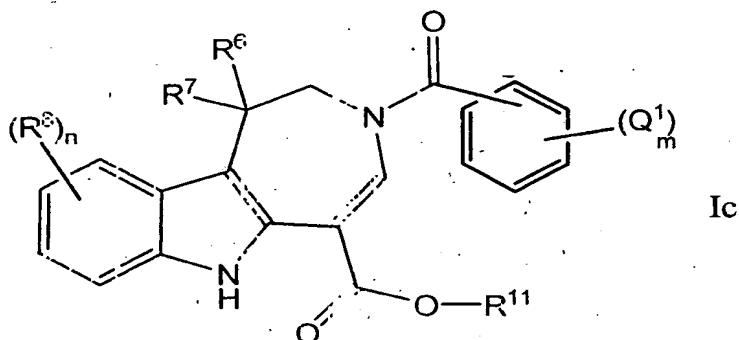
1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(propilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(ciclopentilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(ciclohexilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(cicloheptilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 1,1-dimetil-3-
 {[(fenilmetil)amino]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato.



- 5 Na Incorporação 5, a invenção provê um composto com a
 fórmula Ic, em que cada R^6 e R^7 é, independentemente,
 alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n
 é de 0 a 3; R^8 é alquil opcionalmente substituído ou halo,
 preferivelmente fluoro, cloro ou bromo; cada R^{11} é,
 10 independentemente, alquil opcionalmente substituído,
 preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil,
 isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, isopropil. Q^1 é,
 independentemente, hidroxil, halogênio, haloalquil,
 haloalcóxi, alquil opcionalmente substituído, alcoxi,
 15 ciano, aril opcionalmente substituído, aralquil
 opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
 substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente
 substituído; Q^1 é preferivelmente hidroxil, ciano, 2-metil,
 3-metil, metilpiperazinil, 3-clorometil, 3,4-difluoro; 3-
 20 metil, 4-metil; 2-metiloxi; 3-metiloxi; 4-metiloxi; 3-
 fluoro-4-metil; 4-fluoro-3-metil; 2-trifluorometiloxi; 2-
 cloro; 3-cloro; 4-cloro; 2,4-dicloro; 2-cloro-3,6-difluoro,
 3-cloro-2,6-difluoro, 2-fluoro; 3-fluoro; 2-bromo; 3-
 trifluorometil; 2,3-difluoro; 2,4-difluoro; 2,5-difluoro;
 25 2,6-difluoro; 3,4-difluoro; 3,6-difluoro; 3,4-difluoro;
 2,3-difluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-4-trifluorometil;
 2-fluoro-3-trifluorometil; 3-fluoro-5-trifluorometil; 2,5-
 bistrifluorometil; 3,5-bistrifluorometil; 3-cloro-2-fluoro-

4-trifluorometil; 3-fluoro-4-trifluorometil; 4-fluoro-3-trifluorometil; 4-fluoro-2-trifluorometil; 2-cloro-4-fluoro; 3-cloro-4-fluoro; 2-trifluorometil; 4-trifluorometil; 2,3,4-trifluoro; 2,4,6-trifluoro; 2,4,5-trifluoro; 3,4-bis(metiloxi); 3-fenilmetiloxi; ou metiloxifenilmetiloxi; m é de 0 a 3.

Os compostos preferenciais da Incorporação 5 são selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 3-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)carbonil]-
10 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(fenilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-
15 1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro
20 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-bromofenil)carbonil]-1,1-dimetil-
25 1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
30

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-

5 dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-1,1-

dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 3-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-1,1-

15 dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2,4,6-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2,4,5-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 3-[(3-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(4-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-metilfenil)carbonil]-
1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilfenil)carbonil]-
1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,4,5,6-hexaidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida;

1-metiletil 3-[(3,4-bis(metiloxi)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-{3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indol-5-il}etanona;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-(clorometil)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

2-cloro-1-{3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indol-5-il}etanona;

metil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-
[(fenilmetil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-
(trifluorometil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbonil]-1,1-
dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxilato;
- 10 1-metiletil 3-([2-fluoro-4-
(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([3-cloro-2-fluoro-4-
(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([2-fluoro-3-
(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([3-fluoro-5-
(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
20 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([3,5-
bis(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 25 1-metiletil 3-([2,5-
bis(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([2,3-difluoro-4-
(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
30 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-[(3-idroxifenil)carbonil]-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-[(3-cianofenil)carbonil]-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

15 1-metiletil 3-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 3-[(3-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 3-([3,4-difluoro-5-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)fenil] carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

25 Na Incorporação 6, a invenção prevê um composto com a fórmula Ia em que cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído; preferivelmente, metil; n é 0; R⁹ é aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, heteroaril

30 opcionalmente substituído ou heteroarilalquil opcionalmente substituído. Preferivelmente, R⁹ é 1,3 benzodioxol-5-il ou metilisoxazol-3-il. R⁹ é opcionalmente substituído com um ou mais Q¹ selecionado(s) no grupo que consiste de alquil

opcionalmente substituído, halogênio e haloalquil; preferivelmente metil ou halogênio; mais preferivelmente, metil, F, Cl ou Br.

Os compostos preferenciais da Incorporação 6 são selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

Na incorporação 7, a invenção provê um composto com a fórmula Ic, em que cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0; cada R¹¹ é independentemente alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, isopropil. Q¹ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, halogênio, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; m de 0 a 3; Q¹ é, preferivelmente, 3,4-difluoro; 4-piperidin-4-il, 3-piperidin-4-il, 3-piperidin-4-ilmetil, piperidin-4-ilmetil, dimetilaminometil, dietilaminometil, dimetilaminoetiloxi, dimetilaminopropiloxi, dietilaminopropiloxi, 4-metilsulfonilpiperazin-1-il, 3-azepan-1-ilmetil, 4-metil-1,4-diazepan-1-il, 3-pirrolidin-1-iletil, 4-metilpiperazin-

1-ilmetil; 4-etilpiperazin-1-ilmetil; 3-piperazin-1-ilmetil; morfolin-4-ilmetil; 3-morfolin-4-ilmetil; 2-morfolin-4-iletiloxi; 2-piperidin-1-iletiloxi; 3-morfolin-4-ilpropiloxi 1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il, 4-acetilpiperazin-1-ilmetil; metilbenzotriazolil, 5 dimetiletiloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil, 4-fenilsulfonilpiperazin-1-ilmetil, 4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il, 4-etilsulfonilpiperazin-1-ilmetil, 4-ciclopropil carbonilpiperazin-1-ilmetil, 10 2-metilpropanoilpiperazin-1-ilmetil, 4-fenilcarbonil piperazin-1-ilmetil, 3-azocan-1-ilmetil, 4-acetil-1,4-diazepan-1-il, 4-fenilamino carbonilpiperazin-1-ilmetil; 4-etilaminocarbonilpiperazin-1-ilmetil; 3-piperidin-1-ilpropiloxi, 2-pirrolidin-1-iletiloxi; 3-piperidin-1-ilpropiloxi; or 3-morfolin-4-ilpropiloxi. 15

Os compostos preferenciais da Incorporação 7 são selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-piperidin-4-ilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 20

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-piperidin-4-ilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((4-[(dimetilamino)metil]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 25

1-metiletil 3-((3-[(dimetilamino)metil]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((3-[(dietilamino)metil]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 30

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-([3-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

10 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-([3-([2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 3-([3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-([3-([3-(dimetilamino)propil]oxi)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-
25 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-([4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-([3-(azepan-1-ilmetil)fenil]carbonil)-
30 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

- 1-metiletil 3-([2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([4-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-[(2-piperidin-1-iletel)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 15 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-([2-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 20 1-metiletil 3-([4-fluoro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 25 1-metiletil 3-((3-[(4-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)piperazin-1-il]metil)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-([4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]metil)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 30 1-metiletil 3-((3-((4-(4-fluorofenil)sulfonil)piperazin-1-il]metil)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 3-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(fenilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

15 1-metiletil 3-[(3-{[4-(azocan-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-(3,4-difluoro-5-[(2-morfolin-4-ilettil)ossi]fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 3-[(3-{[4-(3,4-difluoro-5-[(2-piperidin-1-ilettil)ossi]fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(2-morfolin-4-ilettil)ossi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(2-piperidin-1-ilettil)ossi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-({4-[(fenilamino)carbonil]piperazin-1-il}metil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-({3-({4-[(etilamino)carbonil]piperazin-1-il}metil)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

15 1-metiletil 3-({4-({2-(dimetilamino)etil}oxi)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

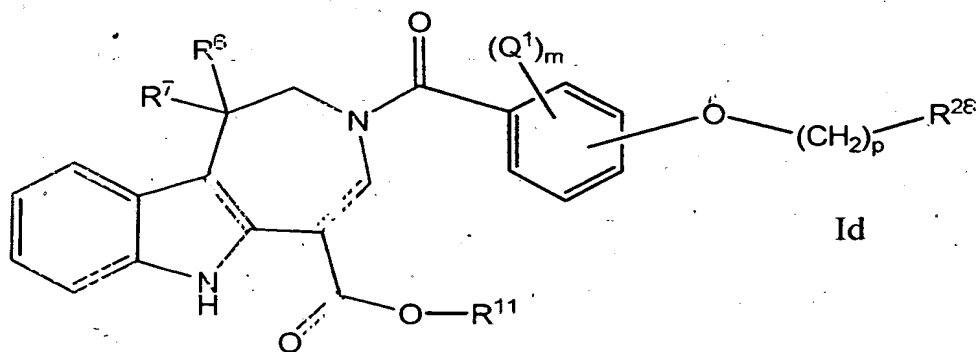
1-metiletil 3-({3-({3-(dietilamino)propil}oxi)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 3-({4-({3-(dimetilamino)propil}oxi)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(2-pirrolidin-1-iletal)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.



Na Incorporação 8, a invenção provê um composto com a fórmula Id em que cada R^6 e R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil. Cada R^{11} é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, isopropil; p é de 1 a 3; m é de 0 a 3; Q^1 é alquil opcionalmente substituído ou halo; R^{28} é alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterocicliclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, R^{28} é fenil, dimetilamino, dietilamino, N-etil, N-metil amino, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, morfolinil, ou 4-metiloxifenil.

Os compostos preferenciais da Incorporação 8 são selecionados no grupo que consiste de:

- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((fenilmetil)oxi)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-((3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-((3-((3-((dimetilamino)propil)oxi)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((2-piperidin-1-

1-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((2-morfolin-4-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((3,4-difluoro-5-((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((3,4-difluoro-5-((2-morfolin-4-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((3,4-difluoro-5-((2-piperidin-1-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-((2-morfolin-4-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-((2-piperidin-1-ilettil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((4-((2-(dimetilamino)etil)oxi]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-((3-((3-(dietilamino)propil)oxi]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

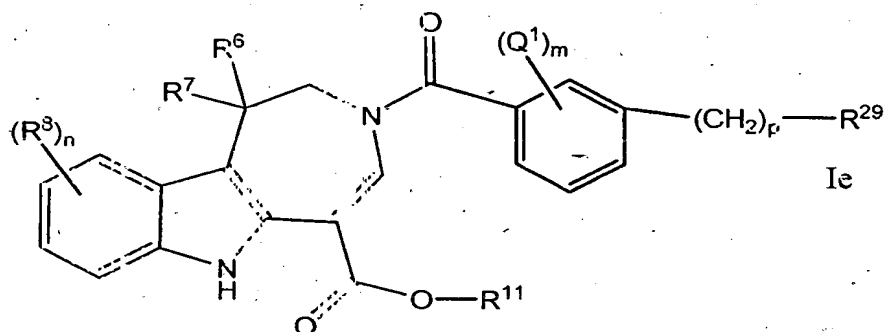
1-metiletil 3-((4-((3-(dimetilamino)propil)oxi]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; and

1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(3-mórfolin-4-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;



Na Incorporação 9, a invenção provê um composto com a fórmula Ie, onde cada R⁶ e R⁷ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0; cada R¹¹ é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, ou pentil; mais preferivelmente, isopropil; p é de 1 a 3; R²⁹ é halogênio, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído; preferivelmente, R²⁹ é dimetilamino, dietilamino, N-etil, N-metil amino, cloro, morfolinil, piperidinil, piperazinil, piperazin-1-ilmetil, piperazin-1-iletil, pirrolidinil, morfolinil, metiloxifenil; 4-acetilpiperazin-1-il; 4-metilsulfonilpiperazin-1-il; azepanil; azocan-1-il; 4-metil-1,4-diazepan-1-il; 4-acetil-1,4-diazepan-1-il;

dimetiletiloxi carbonilpiperazin-1-il; 4-fenilsulfonil
 piperazin-1-il; 4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il;
 etilsulfonil piperazin-1-il; ciclopropilcarbonil piperazin-
 1-il; 2-metilpropanoil piperazin-1-il; fenilcarbonil
 5 piperazin-1-il; 4-fenilaminocarbonilpiperazin-1-il; ou 4-
 etilaminocarbonilpiperazin-1-il; Q¹ é halogênio ou alquil
 opcionalmente substituído; preferivelmente, metil, cloro,
 fluoro ou bromo; m é de 0 a 3.

Os compostos preferenciais da Incorporação 9 são
 10 selecionados no grupo que consiste de:

1-metiletil 3-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato;

1-metiletil 3-({3-(clorometil)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-
 15 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-({3-[(dietilamino)metil]fenil}carbonil)-
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(pirrolidin-1-
 20 ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(piperidin-1-
 ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato;

25 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(4-metilpiperazin-1-
 il)metil]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-({3-[(4-etilpiperazin-1-
 il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 30 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(morfolin-4-
 ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-({3-[(4-acetilpiperazin-1-

il)metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil)fenil]carbonil]-

5 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-(azepan-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

15 1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(2-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

20 1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-[(4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)piperazin-1-il]metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]metil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 3-[(3-[(4-[(4-fluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il]metil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(fenilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

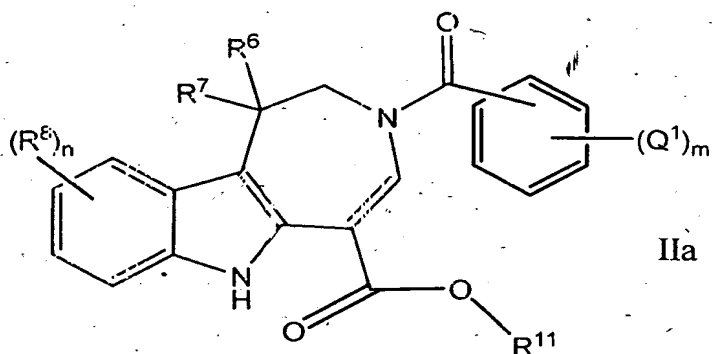
1-metiletil 3-[(3-{[3-(azocan-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3-{[4-acetil-1,4-diazepan-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-[(fenilamino)carbonil]piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

25 1-metiletil 3-[(3-{[4-[(etilamino)carbonil]piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;



Na Incorporação 10, a invenção provê um composto com a fórmula IIa, em que cada R^6 e R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0. Cada R^{11} é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arálquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído. Preferivelmente, R^{11} é 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il; 2-piperidin-1-iletilaminocarbonil; 2,3-diidroxipropil ou 2-fluoro-1-(fluorometil)etil, hidroxietil, fenilmetiloxietil, 3,4-difluorofenilcarboniloxi-1-metiletil, 2-hidroxi-1-metiletil; p é de 1 a 3; Q^1 é halogênio ou alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, cloro, fluoro, bromo ou 3,4-difluoro; m é de 0 a 3.

Os compostos preferenciais da Incorporação 10 são selecionados no grupo que consiste de:

- (2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- (2R)-2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 2-fluoro-1-(fluorometil)etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- (2S)-2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

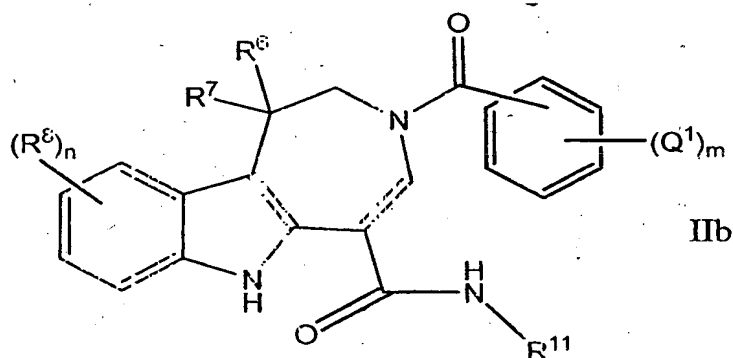
2-hidroxi-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

5 2-[(3,4-difluorofenil)carbonil]oxi)-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

2-[(fenilmetil)oxi]etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

10 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

2-hidroxietil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.



15 Na Incorporação 11, a invenção provê um composto com a fórmula IIb, em que cada R^6 e R^7 é, independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é de 0 a 3; R^8 é alquil opcionalmente substituído ou halo, preferivelmente cloro, bromo ou fluoro. Cada R^{11} é,

20 independentemente, alquil opcionalmente substituído, preferivelmente isopropil; beta-alanina, 2,3-diidroxipropil; ou 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil; Q^1 é halogênio ou alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil, cloro, fluoro, bromo ou 3,4-

25 difluoro; m é de 0 a 30.

Os compostos preferenciais da Incorporação 11 são selecionados no grupo que consiste de:

N-((3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-

1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol-5-il}carbonil)-
beta-alanina;

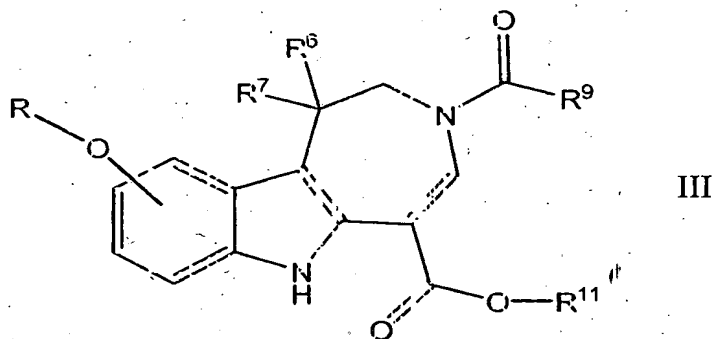
N-((3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indol-5-il}carbonil)-beta-
alanina;

3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-N-[(2,3-
diidroxipropil)oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida;

3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-N-(2,3-
diidroxipropil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxamida;

3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-N-[2-hidroxi-1-
(hidroximetil)etil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida; and

3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-N-(1-
metiletil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxamida.



Na Incorporação 12, a invenção provê um composto com a
fórmula III, em que cada R⁶ e R⁷ é, independentemente,
alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; R⁹
é aril opcionalmente substituído, preferivelmente 3,4-
difluorofenil; cada R é, independentemente, hidrogênio,
alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente
substituído, aralquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído ou
heterociclilalquil opcionalmente substituído.
Preferivelmente, R é 2-(dimetilamino)etilaminocarbonil;

1,1-dimetiletiloxicarbonil; 2-dietil
 aminoetilaminocarbonil; dimetilaminopropil;
 dimetilaminoetil; metilamino carbonil; dietilaminoetil;
 metiloxietil; dimetilaminopropilaminocarbonil; fenilmetil;
 5 hidroxil; 2-pirrolidinil-1-ilaminocarbonil. Cada R^{11} é,
 independentemente, alquil opcionalmente substituído,
 preferivelmente metil, etil, propil, isopropil; mais
 preferivelmente, isopropil.

Os compostos preferenciais da Incorporação 12 são
 10 selecionados no grupo que consiste de:

1 metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[[2-
 (dimetilamino)etil] amino}carbonil]oxi]-1,1-dimetil-
 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[[1,1-
 15 dimetiletil] oxi}carbonil]oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 8-[[[2-
 (dietilamino)etil]amino}carbonil]oxi]-3-[(3,4-
 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 20 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[2-
 (dimetilamino)etil]oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[3-
 25 (dimetilamino)propil]oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-
 dimetil-8-[[[metilamino] carbonil]oxi]-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

30 1-metiletil 8-[[[2-(dietilamino)etil]oxi]-3-[(3,4-
 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 8-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

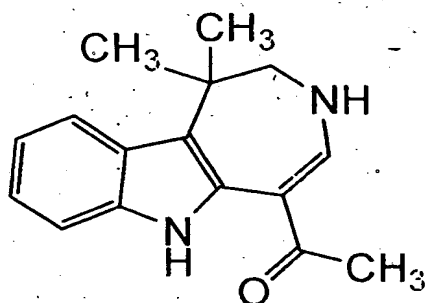
1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 8-[[[3-(dietilamino)propil]amino}carbonil)oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-9-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e

1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[[2-(pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.



IV

20

Na Incorporação 12, a invenção provê um composto com a fórmula I, em que R^6 ou R^7 é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; R^1 é $C(J)R^{11}$, em que J é O e R^{11} é alquil opcionalmente substituído, preferivelmente metil; n é 0 e R^3 é hidrogênio.

25

Estão especificamente excluídos do escopo da presente invenção os compostos da Tabela 2:

Tabela 2

etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-8-furano-3-il-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-furano-3-il-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-8-furano-3-il-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[metil(fenilmetil) amino]-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[3-(metiloxi)fenil]-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[3-(metiloxi)fenil]-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-8-[[(dimetilamino) carbonil] (metil) amino]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-9-[[(4-fluorofenil) carbonil] amino]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-(acetilamino)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-[bis(fenilmetil) amino]-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	9-[(dimetilamino)carbonil]amino)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(metiloxi)acetil]amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(2-tienilacetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-(dimetilamino)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilmetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilmetil)(2-tienilacetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-([(1-metiletil)amino]carbonil)amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[(dimetilamino)carbonil](metil)amino)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[[(2,2,2-trifluoroetil) sulfonil]amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-(metil{[(1-metiletil) amino]carbonil}amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[metil(2-tienilacetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[[(fenilmetil) sulfonil]amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(3-metilbutanoil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilacetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-([[(fenilmetil)amino] carbonil] amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-([[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-([[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-9- ([metil(fenil) amino] carbonil) amino)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-[(2,2-dimetilpropanoil) amino]-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-9-([[(1S)- 1-feniletill) amino] carbonil) amino)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-[(ciclopentil amino) carbonil] amino)-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-[acetil(metil) amino]-3-[(4-fluorofenil) carbonil]- 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5- carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [metil[(metil amino) carbonil] amino)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [metil([[(1S)-1-feniletill) amino] carbonil) amino)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- (metil{[(fenilmetil) amino] carbonotioil) amino)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-8-([[(furano-2- ilmetil) amino] carbonotioil] (metil) amino)-1,1-dimetil- 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[bis(fenilmetil) amino]-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
N-ciclobutil-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1-metil-	1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamide;
etil	8-([(dimetilamino)carbonil]amino)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([(dimetilamino)carbonil](metil)amino)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
N-ciclobutil-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-	dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamide;
etil	8-[(2-cloroetil)(metil)amino]-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[metil(fenilmetil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[metil(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[metil(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-([(dimetilamino)carbonil](fenilmetil)amino)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	1,1,3,6-tetrametil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-(metil{[(2-piridin-2-iletil) amino] carbonil} amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-8-{[(4-fluorofenil) carbonil] (metil) amino}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-{[(ciclopropilamino) carbonil] (metil) amino}-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-(metil{[(piridin-2-ilmetil) amino] carbonil} amino)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-3,6-diidro-2H-espiro[azepino[4,5-b]indolo-1,1'-ciclopentane]-5-carboxilato;
etil	1,1-dimetil-3-{[4-(metiloxi) fenil] carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; etil 3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-bromo-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-fluoro-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-9-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato;
1-metiletil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-9-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

1-metiletil	9-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	
etil	3-[(4-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	
etil	2-[(4-fluorofenil)carbonil]-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolina-1-carboxilato;	
etil	2-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-beta-carbolina-1-carboxilato;	
1-metiletil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino	[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1,6-trimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,6-tetraidro	azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-8-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino	[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[(2-morfolin-4-iletal)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[(2-piperidin-1-iletal)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;	

etil	8-[[2-(etiloxi)-2-oxoetil]oxi]-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[(2-amino-2-oxoetil)oxi]-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([metil(fenil)amino]carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[[2-(dimetilamino)etil]amino]carbonil)oxi]-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	9-[(dimetilamino)carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(morfolin-4-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-9-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-8-[(3-hidroxipropil)oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	8-[[(ciclopropilamino) carbonil]oxi]-3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(metilamino) carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-(((piridin-2-ilmetil) amino) carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-9-(((2-tienilmetil) amino) carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-9-(((piridin-2-ilmetil) amino) carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(propilamino) carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-(((fenilmetil) amino) carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(fenilamino) carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-8-(((4-fluorofenil) metil) amino) carbonil)oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-(((1R)-1-feniletiletil) amino) carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [(((1S)-1-fenilettil) amino) carbonil) oxi]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- (((fenilmetil) amino) carbonil) oxi)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
'etil	3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-8-(((1,1- dimetilettil) amino) carbonil) oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-(((1,1-dimetilettil) amino) carbonil) oxi)-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
'etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [(((1S)-1-fenilettil) amino) carbonil) oxi]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-(((2,3-diidro-1-benzofuran-5- ilamino) carbonil) oxi)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1- dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5- carboxilato;
etil	8-(((dimetilamino) carbonil) oxi)-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-(((dietilamino) carbonil) oxi)-3-[(4- fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [(morfolin-4-il carbonil) oxi]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8- [(piperidin-1-il carbonil) oxi]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[(pirrolidin-1-il carbonil) oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[[etiloxi] carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[feniloxi] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[fenilmetil]oxi] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[metil(fenil) amino] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[[[2-(dimetilamino)etil] amino] carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[[[2-(dimetilamino)etil]oxi] carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[[2-piridin-2-iletil] amino] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[[bis(1-metiletil) amino] carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-[[[2-oxoimidazolidin-1-il] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(4-metilpiperazin-1-il) carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(piridin-4-ilmetil) amino]carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-[(azetidin-1-ilcarbonil)oxi]-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(piridin-2-ilpiperazin-1-il) carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([(ciclopropilamino)carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([(etil(1-metiletil)amino]carbonil]oxi)-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(piridin-2-ilmetil) amino]carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(piridin-3-ilmetil)amino] carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(4-metilpiperazin-1-il)amino] carbonil]oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(2-feniletil)amino] carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;

etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-([[(2-tienilmetil) amino] carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-8-([[(furan-2-ilmetil) amino] carbonil] oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([[(ciclobutilamino) carbonil] oxi]-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([[(ciclopentilamino) carbonil] oxi]-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	8-([[(ciclohexilamino) carbonil] oxi]-3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-([[(5-metilpirazin-2-il) metil] amino] carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-([[(metilamino) carbonil] oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-8-([[(1-metiletil) amino] carbonil] oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-9-fluoro-1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida;	
3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamido;	

etil	3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1-metil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1-etil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-3,6-diidro-2H-espiro[azepino[4,5-b]indolo-1,1'-ciclobutano]-5-carboxilato;
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-3,6-diidro-2H-espiro[azepino[4,5-b]indolo-1,1'-ciclopropano]-5-carboxilato;
1-metiletil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-3,6-diidro-2H-espiro[azepino[4,5-b]indolo-1,1'-ciclopropano]-5-carboxilato; or
etil	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-3,6-diidro-2H-espiro[azepino[4,5-b]indolo-1,1'-ciclopentano]-5-carboxilato.

Preparação dos Compostos da Invenção

Os materiais iniciais nos exemplos de sínteses providos no presente documento estão disponíveis, ou no mercado, ou por meio dos procedimentos encontrados na literatura (por exemplo, March. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (1992) 4^a. Ed.; Wiley Interscience, Nova York). Todos os compostos disponíveis no mercado foram usados sem purificação adicional, a não ser quando indicado em contrário. CDCl₃ (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) foi usado em todas as experiências conforme indicado. Os espectros de ressonância nuclear magnética (NMR, do inglês Nuclear Magnetic Resonance) de Próton (¹H) foram registrados em um espectrômetro NMR Bruker Avance MHz. Os picos significativos foram tabulados

e incluem, tipicamente: número de prótons e multiplicidade (s, singlete; d, duplo; t, triplete; q, quarteto; m, multiplete; br s (do inglês broad singlet), singlete largo). Os deslocamentos químicos são relatados como partes

5 por milhão (δ) em relação a tetrametilsilano. Os espectros de massa (MS, do inglês Mass Spectra) de baixa resolução foram obtidos como espectros de massa de ionização por eletro-spray (ESI, do inglês ElectroSpray Ionization), os
10 quais foram registrados em um instrumento SCIEX HPLC/MS Perkin-Elmer usando condições de fase reversa (acetonitrilo/água, 0,05% ácido trifluoroacético). A cromatografia "flash" foi realizada usando Merck Sílica Gel 60 (malha 230-400) conforme o protocolo padronizado (Still e outros (1978) *J. Org. Chem.* 43:2923).

15 Fica entendido que na descrição seguinte, combinações de substituintes e/ou variáveis das fórmulas ilustradas só são permissíveis se tais contribuições resultarem em compostos estáveis sob condições padrão.

Os profissionais experientes nessa arte também
20 reconhecerão que no processo descrito abaixo os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos protetores adequados. Os referidos grupos funcionais incluem hidroxil, amino, mercapto e ácido carboxílico. Os grupos protetores adequados para hidroxil
25 incluem trialkilsilil ou dialkylalkilsilil (por exemplo, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil ou trimetilsilil), tetraidropiranyl, benzil e semelhantes. Grupos protetores adequados para amino, amidino e guanidino incluem t-butoxicarbonil, benziloxicarbonil e semelhantes. Grupos
30 protetores adequados para mercapto incluem -C(O)-R (onde R é alkyl, aryl ou aralkyl), p-metoxibenzil, tritil e semelhantes. Grupos protetores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alkyl, aryl ou aralkyl.

Os grupos protetores podem ser acrescentados ou

removidos de acordo com técnicas padronizadas, que são bastante conhecidas pelos profissionais experientes e são conforme descrição no presente. O uso de grupos protetores é descrito com detalhes em Green, T.W. e P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience.

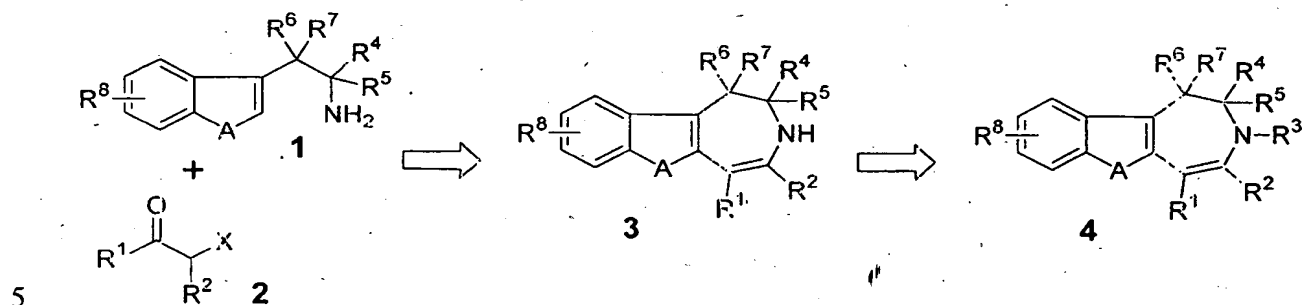
Nos Esquemas seguintes, a não ser quando indicado em contrário, os vários substituintes R^{1-26} e R^{32-34} são conforme definição acima no Sumário da Invenção, X é halo e Y é O, N ou S, e A é S, O ou NH. Os grupos R^8 nos esquemas seguintes também correspondem aos grupos R^8 no Sumário da Invenção que são designados mais especificamente como R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8d} . O profissional experiente na arte pode determinar facilmente quais escolhas são possíveis para cada substituinte, para as condições de reação de cada Esquema. Além do mais, os substituintes são selecionados entre componentes conforme indicados na especificação até este ponto e podem ser anexados a materiais iniciais, intermediários, e/ou produtos finais, de acordo com esquemas conhecidos pelos profissionais experientes.

Também ficará evidente que muitos dos produtos poderiam existir como um ou mais isômeros, isto é, isômeros E/Z, enantiômeros e/ou diastereômeros.

O Esquema 1 abaixo ilustra a síntese de compostos da fórmula I. Em geral, heteroar-3-il-2-etilaminas (1) são condensadas com halocetonas (2) (ou haloaldeídos) e passam por um subsequente rearranjo para dar azepinas (3), que então podem reagir com eletrófilos para produzir produtos (4) da fórmula I. Em particular, heteroar-3-il-2-etilaminas 1 (R^4 - R^8 conforme acima) consiste de triptaminas opcionalmente substituídas (A = NH), benzofuran-3-il (A = O) e benzo[b]tiofeno-3-il-2-etilaminas (A = S). Como exemplo, uma halocetona 2 pode ser cloro- ou bromo-piruvato ($R^1 = CO_2R$ e $R^2 = H$) e os eletrófilos podem ser acil- ou

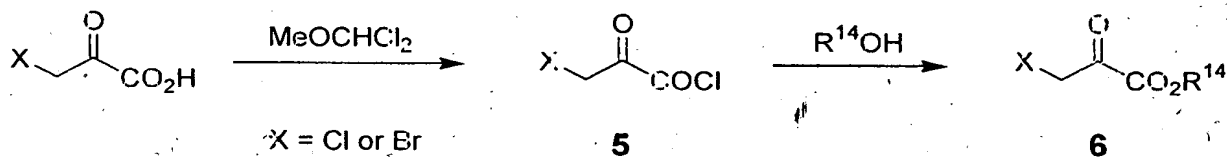
sulfonil-cloretos, cloroformatos, isocianatos ou isotiocianatos ($R^3 = \text{CO}, \text{SO}_2\text{R}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONRR}' \text{ e } \text{CSNRR}'$, respectivamente).

Esquema 1



Muitas halocetonas 2 (por exemplo, R^1 e $R^2 =$ alquil ou aril) estão disponíveis no mercado e podem ser preparadas prontamente por meio de procedimentos comuns descritos na literatura. Além disso, como ilustra o Esquema 2 abaixo, vários 3-halopiruvatos (6, $R^2 = \text{H}$) podem ser preparados por esterificação dos álcoois correspondentes ($R^1\text{OH}$) com 3-cloreto halopirúvico (5) (Teague e outros, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 1995, 5:2341-2346).

Esquema 2

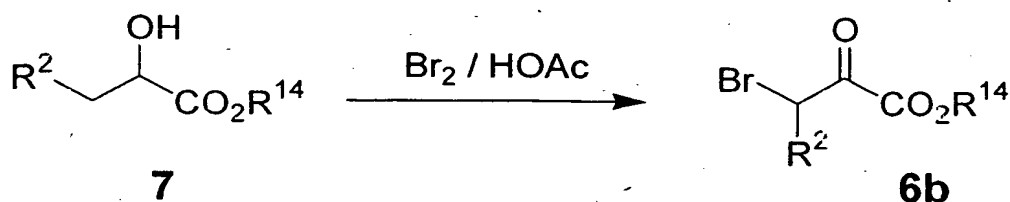


Conforme ilustra o Esquema 3 abaixo, 3-halopiruvatos superiores 6b (por exemplo, $R^2 =$ alquil) podem ser sintetizados via brominação oxidativa de α -hidroxiésteres (7) (*Heterocycles* 1991, 32,693). Embora o substituinte não-hidrogênio R^2 possa ser incorporado nos produtos finais de azepino da fórmula I (por exemplo, 4), os Esquemas seguintes destacarão exemplos que foram simplificados por omissão do R^2 .

20

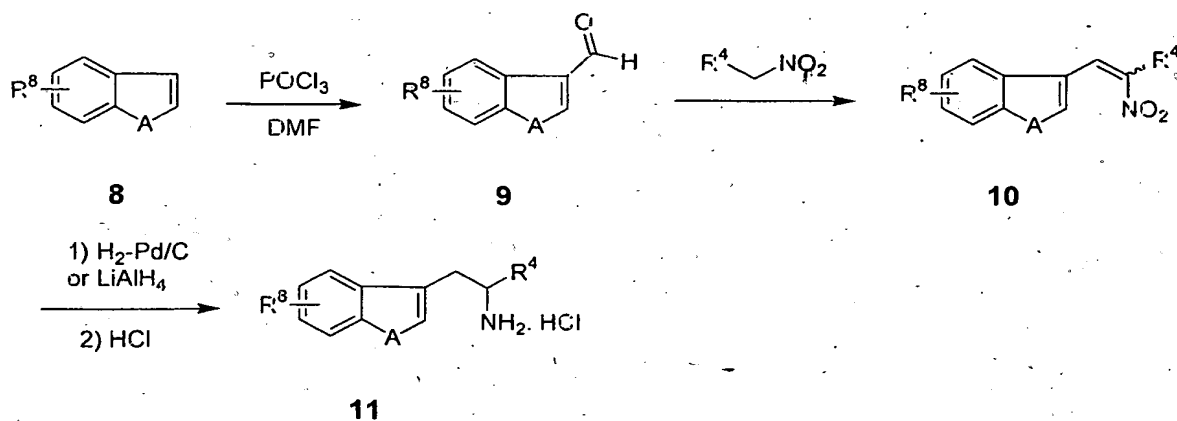
25

Esquema 3



- Algumas triptaminas substituídas (11, A = NH) estão disponíveis no mercado, embora muitas possam ser preparadas a partir de indolos (8, A = NH) conforme mostra o Esquema 4 abaixo. Por exemplo, indolos 8 podem ser formulados para dar aldeídos (9, A = NH) (Mor e outros, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3831-3844). Esses 3-formilindolos 9 podem ser submetidos a uma reação de Henry (Rosini, *Comp. Org. Syn.* 1991, 2, 321-340) com 1-nitroalcanos para produzir nitroalquenos (10, A = NH), que podem ser reduzidos (isto é, hidrogenação catalítica ou hidreto de alumínio e lítio) e depois tratados com HCl para produzir hidrocloreto de triptamina 11. Do mesmo modo, outras heteroar-3-il-2-etilaminas 11 (A = O ou S) podem ser sintetizadas a partir de seu heterociclo correspondente 8, isto é, benzofuranos e benzotiofenos. Uma variedade de indolos também pode ser preparada via síntese de Fischer (Smith & March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª. Ed., John Wiley & Sons: NY, 2001, pp 1453-24).

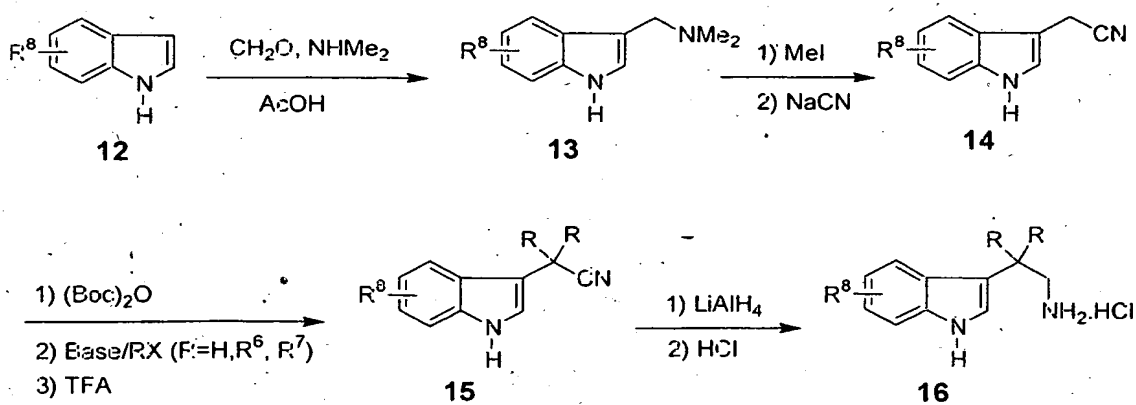
Esquema 4



Conforme ilustrado no Esquema 5 abaixo, outras triptaminas substituídas (16) também podem ser preparadas. A proteção de 3-indolilacetonitrilos (14), por exemplo, com Boc (tert-butoxicarbonil) seguida por mono- ou di-
 5 alquilação e, então, desproteção, pode produzir 3-indolilacetonitrilos substituídos (15). A redução de 15, por exemplo, com hidreto de alumínio e lítio, seguida por tratamento com HCl, produz hidrocloreto de triptamina 16. Assim, por exemplo, a espécie monoalquil 15 (por exemplo,
 10 $R_2 = H$, R^6) pode ser preparada pela adição de 1 equiv de alquil-haleta. A espécie Gem-dialquil 15 ($R = R^6 = R^7$) pode ser preparada a partir de 2 equiv de alquil-haleta e a espécie hetero-dialquil 15 ($R_2 = R^6$, R^7) pode ser preparada mediante adição sequencial de 1 equiv de cada dois alquil-
 15 haletos. Intermediários 14 podem ser preparados rapidamente a partir de graminas (13), que estão disponíveis no mercado ou podem ser sintetizadas a partir de indoles (12) (Brown e Carrison, *J. Chem. Chem. Soc.* 1955, 77, 3839-3842). Em geral, graminas (13) podem ser tratadas com iodeto metílico para formar um sal de amônio quaternário, que pode ser deslocado com cianeto para produzir 3-indolilacetonitrilos 14. Benzofuran-3-il e benzo[b]tiofen-3-il etilaminas 7 ($A = O$ e S) podem ser preparados usando métodos semelhantes, nos
 20 quais não são necessárias etapas de proteção e desproteção.

25

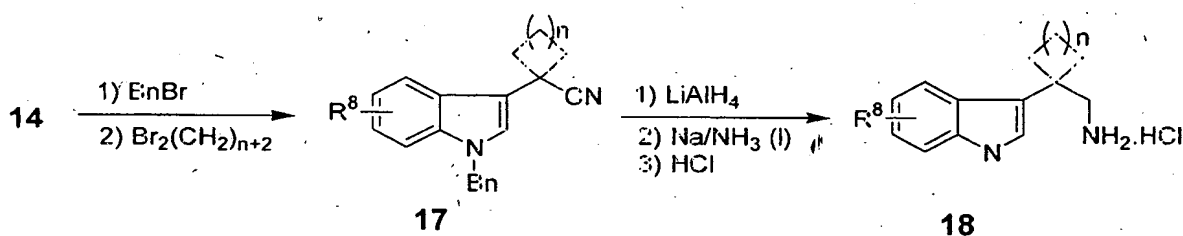
Esquema 5



A preparação de análogos espirocíclicos (18) de

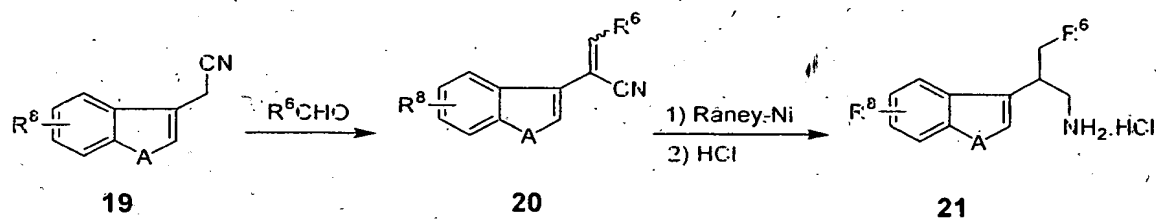
triptamina também pode ser realizada conforme ilustrado no Esquema 6 abaixo. Por exemplo, o intermediário 14 pode ser protegido com brometo benzílico, seguido por alquilação com um alquil-dihaletto, por exemplo, 1,4-dibromobutano, para produzir o intermediário correspondente (17, $n = 2$). Subseqüentemente, 17 pode ser reduzido, desprotegido (por exemplo, com metal sódico em amônia líquida) e tratado com HCl para produzir o hidrocloreto de triptamina espíro-substituído 18.

Esquema 6



Conforme mostra o Esquema 7 abaixo, triptaminas substituídas (21, $A = \text{NH}$) também podem ser preparadas por condensação de Knoevenagel de 3-indolilacetonitrilo (19, $A = \text{NH}$) com um aldeído, para produzir acrilonitrilos (20, $A = \text{NH}$). A subseqüente redução, por exemplo, níquel Raney e tratamento com HCl, pode produzir hidrocloreto de triptamina 21. Análogos de Benzofuran-3-il e benzo[b]tiofen-3-il etilaminas 21 ($A = \text{O}$ e S) também podem ser preparados usando métodos semelhantes.

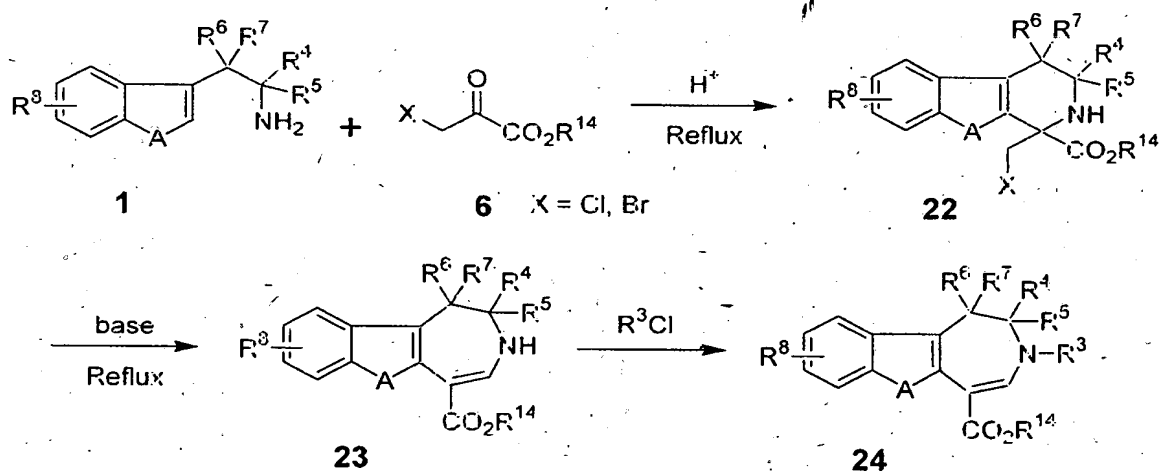
Esquema 7



Conforme ilustrado no Esquema 8 abaixo, o anel azepino encontrado em compostos com a fórmula I (por exemplo, 23) pode ser conseguido por uma reação de Pictet-Spengler e um rearranjo subseqüente. Assim, por exemplo, triptaminas 1 podem reagir com uma cetona, tal como 3-halopiruvato 6,

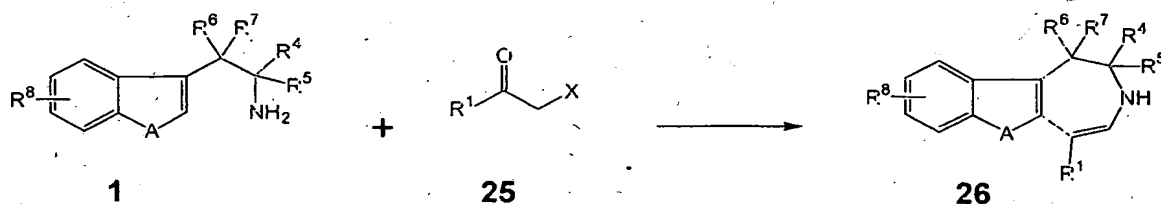
para produzir intermediários β -carbolina (22), que são então aquecidos sob condições básicas, isto é com TEA ou em piridina, para dar azepinos (23) (Kuehne e outros (1985) *J. Org. Chem.* 50:919-924). O subsequente tratamento de 23 com eletrófilos, isto é, acil ou sulfonil cloretos, isocianatos e cloroformatos, na presença de uma base, por exemplo TEA, produz os produtos finais 24. Esses intermediários 23 e produtos 24 podem ser adicionalmente derivatizados para produzir compostos adicionais com a fórmula I, conforme descrição nos Esquemas subsequentes. Além disso, azepino[4,5-*b*]benzofuranos (24, A = O) e azepino[4,5-*b*]benzotiofenos (24, A = S) podem ser preparados de uma maneira semelhante à usada na preparação das respectivas heteroar-3-il-2-etilaminas (1) (A = O e S).

Esquema 8



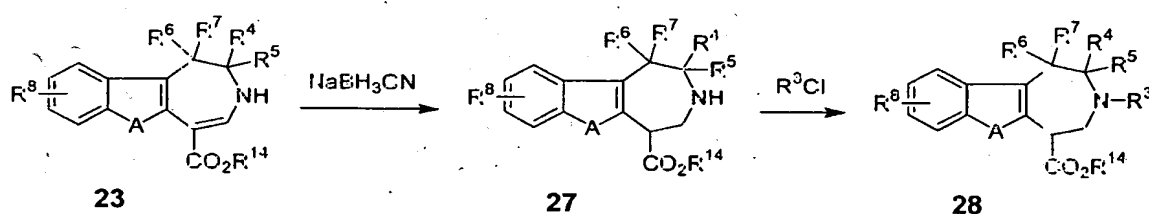
Da mesma forma, outras halocetonas 25 (por exemplo, R¹ = alquil ou aril) podem ser submetidas a uma sequência de reação semelhante para produzir os azepinos correspondentes (26), conforme ilustrado no Esquema 9 abaixo.

Esquema 9



Como mostra o Esquema 10 abaixo, compostos de hexaidroazepino (25) podem ser sintetizados por redução de azepinos 23. Por exemplo, tetraidroazepino[4,5-*b*]indolos 23 podem ser reduzidos com NaBH_3CN para dar hexaidroazepino(4,5-*b*]indolos 25 (Kuehne e outros (1985) *J. Org. Chem.* 50:929-924), que podem ser tratados com um eletrófilo, por exemplo acil cloreto, para produzir o produto azepino correspondente (26).

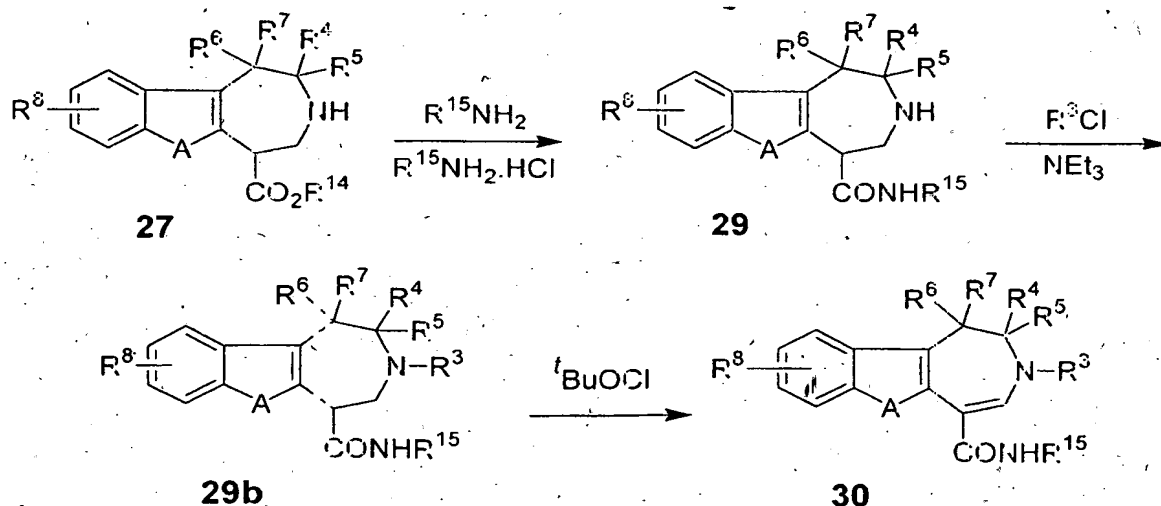
Esquema 10



Como mostra o Esquema 11 abaixo, 5-ésteres 27 podem ser convertidos em 5-amidas (30) via uma sequência de reação de multi-etapas. Azepino 27 pode ser tratado com várias aminas para dar as amidas correspondentes (29), que podem então ser reagidas com um eletrófilo, por exemplo um acil cloreto, para produzir a amida correspondente (29b). A oxidação de 29b com *tert*-butil hipocloreto (Kuehne e outros. (1985) *J. Org. Chem.* 50:919-924) pode então render o produto azepino (30).

20

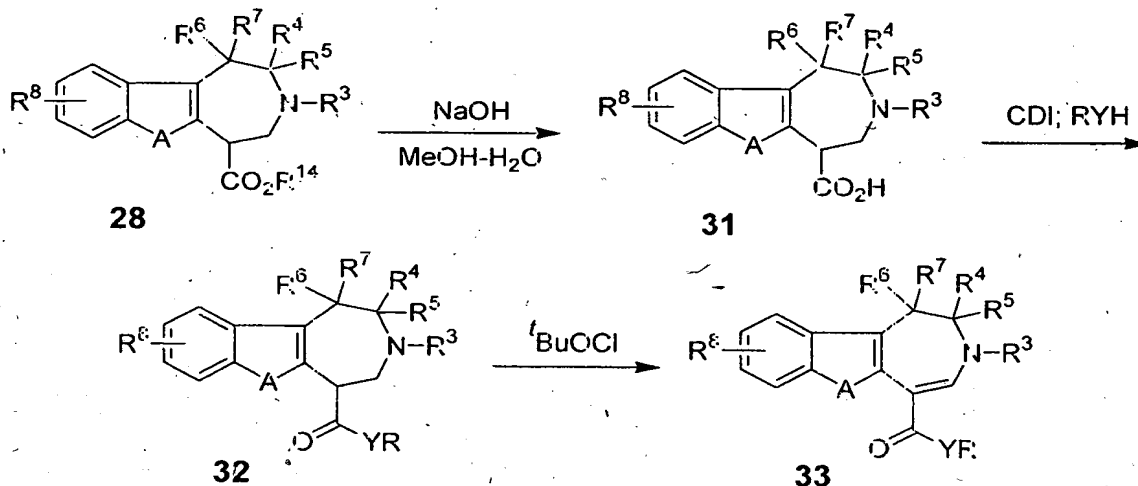
Esquema 11



O Esquema 12 abaixo mostra uma abordagem mais geral

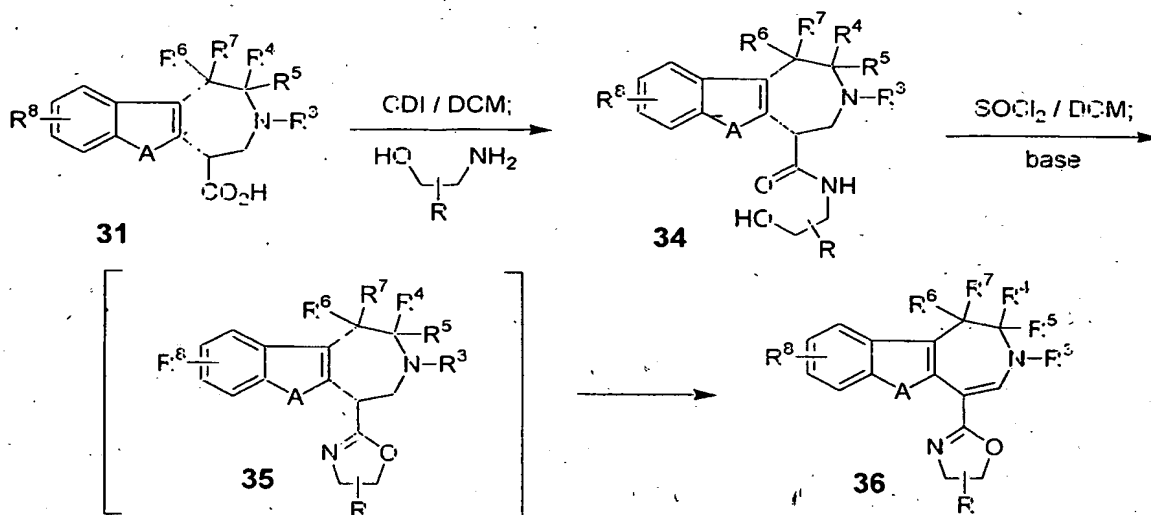
para a modificação do grupo 5-ésteres. O azepino 28 pode ser saponificado para dar o ácido respectivo (31). Um RYH nucleófilo (isto é, álcoois, fenóis, aminas, tióis) pode ser acoplado com 31, por exemplo, usando carbonildiimidazolo (CDI), seguido por oxidação com tert-butil hidrocloreto para produzir azepino (33).

Esquema 12



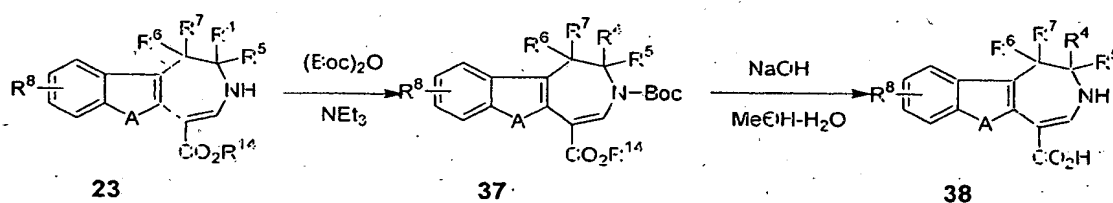
Grupos heterociclílicos podem ser introduzidos na posição 5 a contar do ácido 31. Por exemplo, como mostra o Esquema 13 abaixo, oxazolininas são preparadas por formação de amidas (34) a partir dos respectivos amino-álcoois e ácido 31. As amidas resultantes 34 podem, então, ser ciclizadas, por exemplo, via tratamento com cloreto de tionil seguido por base forte, para produzir o heterociclo correspondente (36). Pode ocorrer, sob as condições de reação, a halogenação e subsequente deidrohalogenação do intermediário (35) (não isolado). Reações semelhantes podem ser contempladas para outros heterociclos; isto é, imidazolininas e tiazolininas. Além disso, a oxidação adicional produziria o produto heteroaromático, por exemplo, oxazolo.

Esquema 13



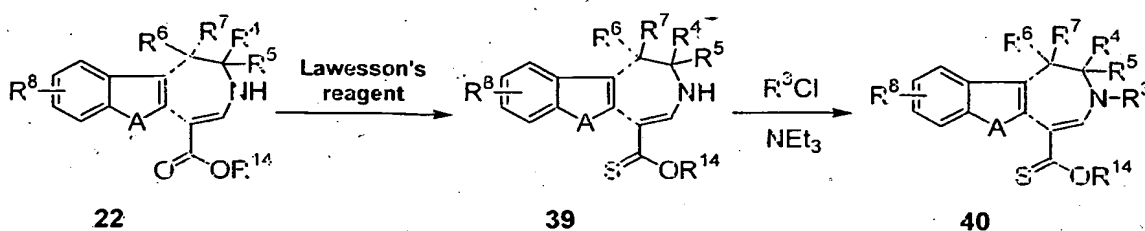
O grupo 5-éster de 23 pode ser hidrolizado para dar 5-ácido carboxílico (38). Entretanto, a hidrólise direta produz 38 com baixo rendimento. Conseqüentemente, conforme mostra o Esquema 14 abaixo, azepino 23 foi transformado no composto 3-Boc-prottegido (37), que pode ser hidrolizado sob as condições básicas padronizadas com eliminação de Boc para produzir o ácido 38.

Esquema 14



Como mostra o Esquema 15 abaixo, azepino 23 pode ser tratado com reagente de Lawesson (Curphey e outros, *J. Org. Chem.* 2002, 67:6461-6473) para produzir O-alkil tioéster (39), que pode ser, por exemplo, acilado para produzir o produto de azepino (40).

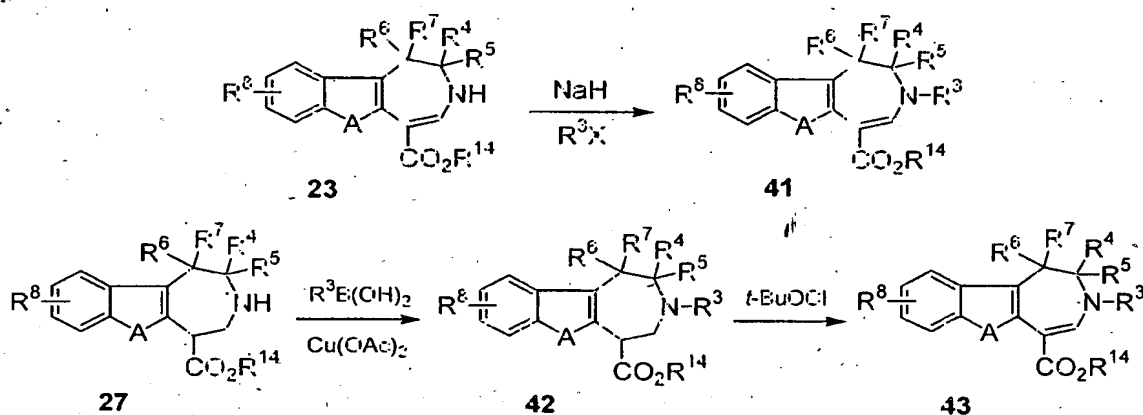
Esquema 15



O Esquema 16 abaixo ilustra a incorporação de grupos

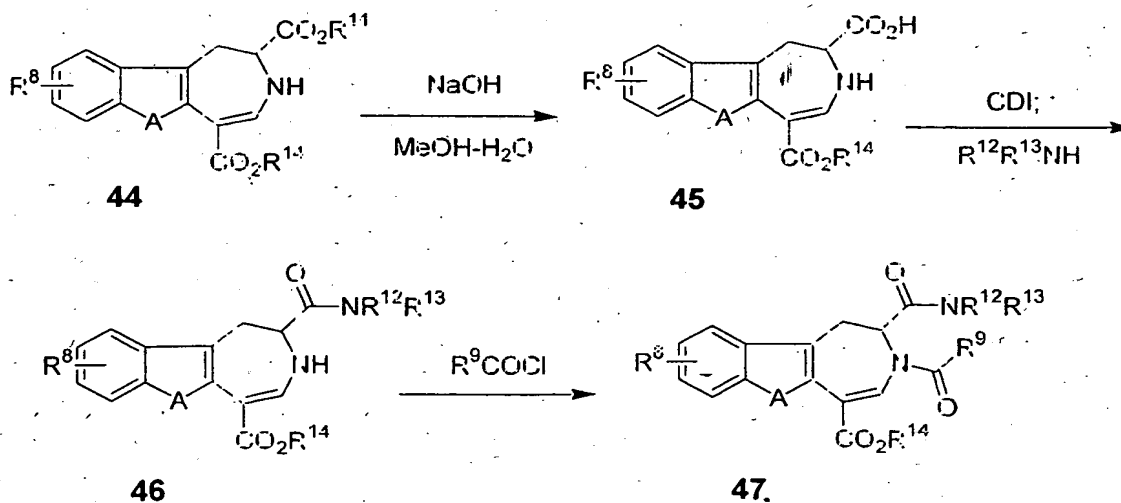
3-alquil/aril. Por exemplo, azepino 23 pode ser tratado com uma base, por exemplo NaH, e então com um alquil haleto (R^3X) para produzir um azepino 3-alquil (41). Um grupo aril ou heteroaril (R^3) pode ser introduzido via acoplamento de 27 com ácidos borônicos (Lam e outros, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42:3415-3418), seguido por oxidação do intermediário (42) para dar o produto de azepino correspondente (43).

Esquema 16



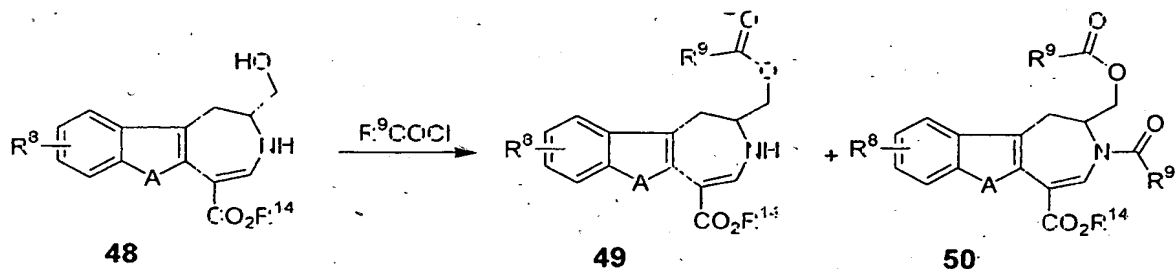
O Esquema 17 abaixo mostra a derivatização de azepinas 2-substituídas (44). Diéster (44) pode ser parcialmente hidrolizado pra dar ácido (45), que pode ser transformado em amidas (46), por exemplo, usando CDI. Os intermediários 46 podem ser adicionalmente substituídos mediante o acréscimo de um eletrófilo, por exemplo acil cloreto, para dar as diamidas correspondentes (47).

Esquema 17



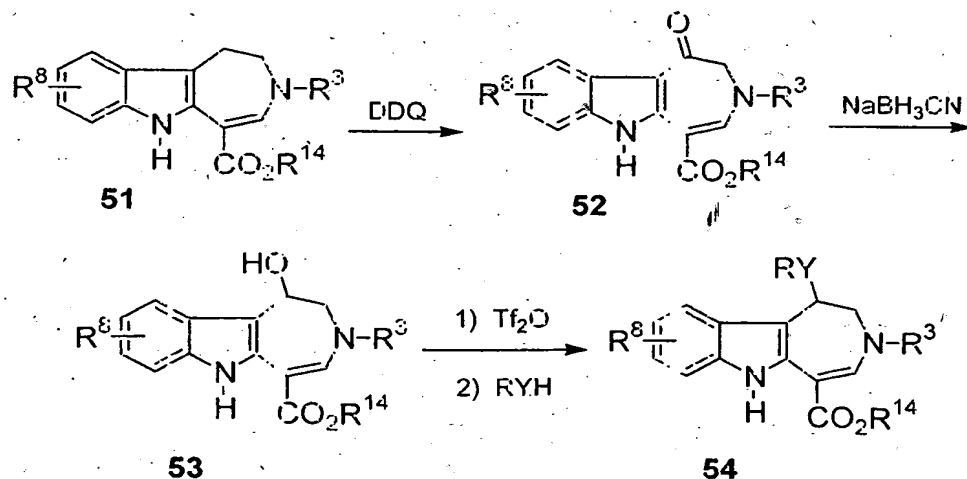
Como mostra o Esquema 18 abaixo, álcool (48) pode ser derivatizado por adição de um eletrófilo (isto é, acil cloreto, cloroformato ou isocianato). Por exemplo, 48 pode ser esterificado na presença de base para produzir diéster (49), embora possa resultar uma mistura contendo diéster-amida (50).

Esquema 18



Conforme ilustrado no Esquema 19 abaixo, 1-oxoazepinos (52) podem ser empregados como intermediários chave para a introdução de outros grupos funcionais. Por exemplo, azepino (51) pode ser oxidado, por exemplo com DDQ, para produzir 1-oxoazepino 52, que pode ser reduzido para dar o álcool correspondente (53). O tratamento de 53 com anidrido trifluorometanosulfônico, seguido pela adição de RYH nucleófilos (álcoois, tióis, aminas, hidroxilaminas e hidrazinas) pode produzir os produtos de azepino correspondentes (54).

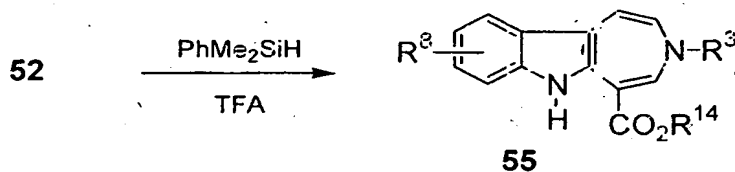
Esquema 19



Como mostra a Esquema 20 abaixo, 1-oxoazepino (52)

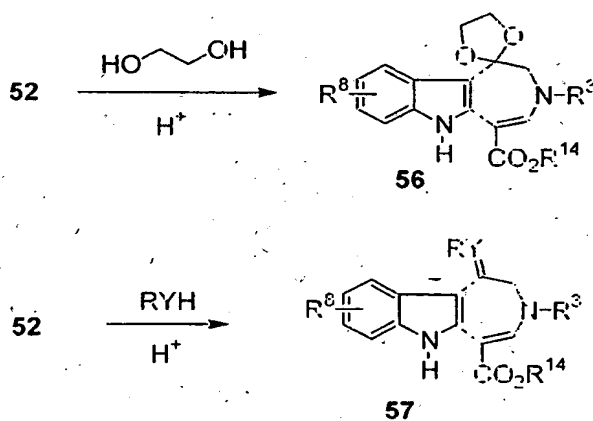
pode ser convertido no azepino correspondente (55), por exemplo com dimetilfenilsilano em TFA.

Esquema 20



Semelhantemente, como mostra o Esquema 21 abaixo, 1-oxoazepino 52 pode ser tratado com etileno, glicol sob catálise ácida para formar acetal cíclico (56). Além disso, 52 pode ser tratado com aminas, hidroxilaminas e hidrazinas para dar iminas (57, YR = NR¹⁵), oximas (57, YR = NOR¹⁴) e hidrazonas (57, YR = NNR¹⁵R¹⁶), respectivamente. Além do mais, 52 pode ser submetido a uma reação de Wittig ou de Horner-Wadsworth-Emmons (Maercker (1965) *Org. React.* 14:270-490; Wadsworth, Jr. (1977) *Org. React.* 25:73-253) para produzir alquilidenos exocíclicos (57, YS = CRR').

Esquema 21

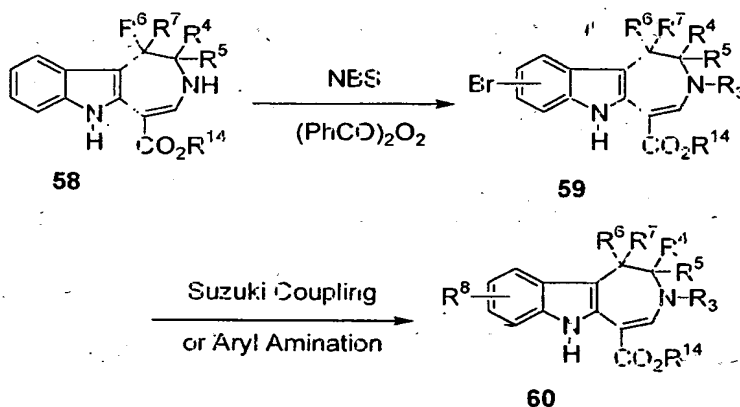


Conforme ilustra o Esquema 22 abaixo, substituintes podem ser introduzidos no anel indolo, isto é, via acoplamento cruzado de Suzuki e reações de aminação de aril dos brometos aril correspondentes (59). Indolos bromo-substituídos 59 podem ser preparados via brominação direta de indolos (58) com NBS ou triptamina disponível no mercado. Esses intermediários 59 podem ser usados nas reações de acoplamento cruzado de Suzuki (Miyaura e outros,

Chem. Rev. 1995, 956:2457-2483) com ácidos borônicos, para produzir, por exemplo, produtos aril-substituídos (60, $R^8 =$ aril)) e em reações de aminação de aril (Wolfe e outros, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1144-1157), para produzir produtos

5 amino-substituídos (60, $R^8 = NR^{28}R^{29}$).

Esquema 22

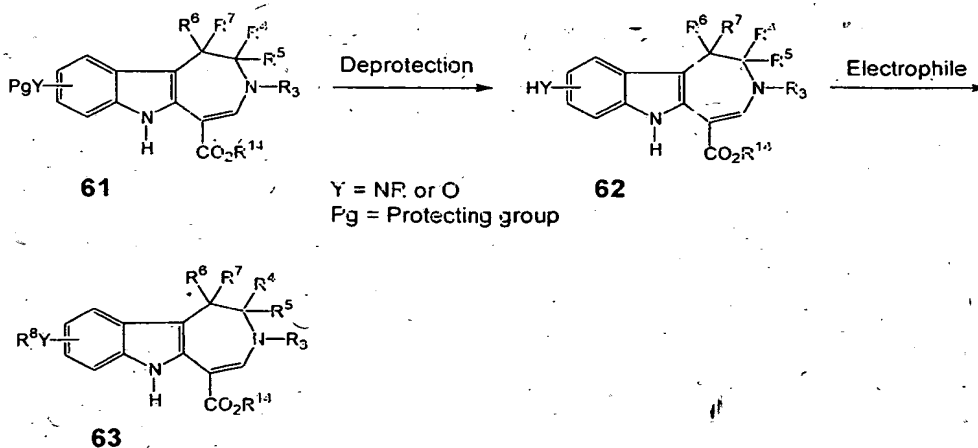


Como mostra o Esquema 23 abaixo, outras transformações de grupos funcionais podem ser realizadas, por exemplo, no

10 anel indolo de azepino (61). Grupos protetores, como grupos alquil e aril, sobre oxigênio, enxofre ou nitrogênio contendo substituintes de azepino 61 podem ser removidos sob condições adequadas para produzir azepino (62). O

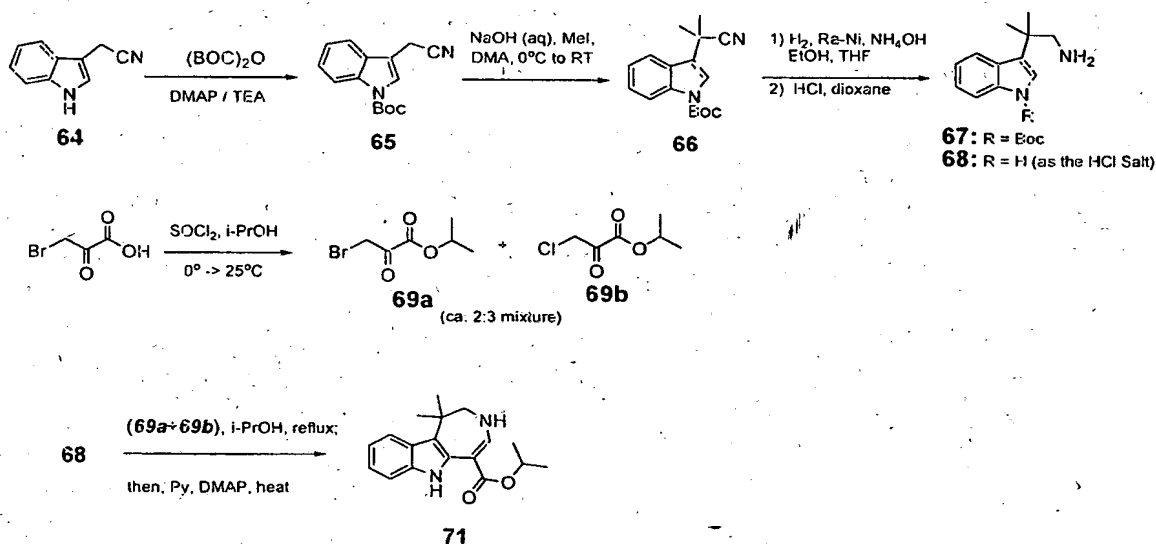
15 tratamento de 62 com eletrófilos, tais como cloretos de carbamóil, pode produzir os azepinos correspondentes (63) para os quais o R^8 substituinte é $C(O)NR^{32}R^{33}$ nesse exemplo, representativo.

Esquema 23



Como mostra o Esquema 24 abaixo, 3-cianometil-indolo-1-ácido carboxílico (64) foi tratado com anidrido BOC na presença de DMAP/TEA, produzindo 3-cianometil-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (65). Esse produto foi, então, dissolvido em dimetil acetamida e então NaOH e iodometano, obtendo-se 3-(ciano-dimetilmetil)-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (66). Uma solução aquosa de hidróxido de amônio foi acrescentada na presença de níquel Raney. O catalisador foi filtrado e lavado com etanol, obtendo-se 3-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (67). O produto foi tratado com HCl/dioxano com diclorometano, produzindo 2(1-H-indol-3-il)-2metil-propano-1-amina (68). Isopropil-3-bromo-2-oxopropional (69a) e Isopropil-3-cloro-2-oxopropional (69b) foram acrescentados a 68, produzindo isopropil 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b] indolo-5-carboxilato.

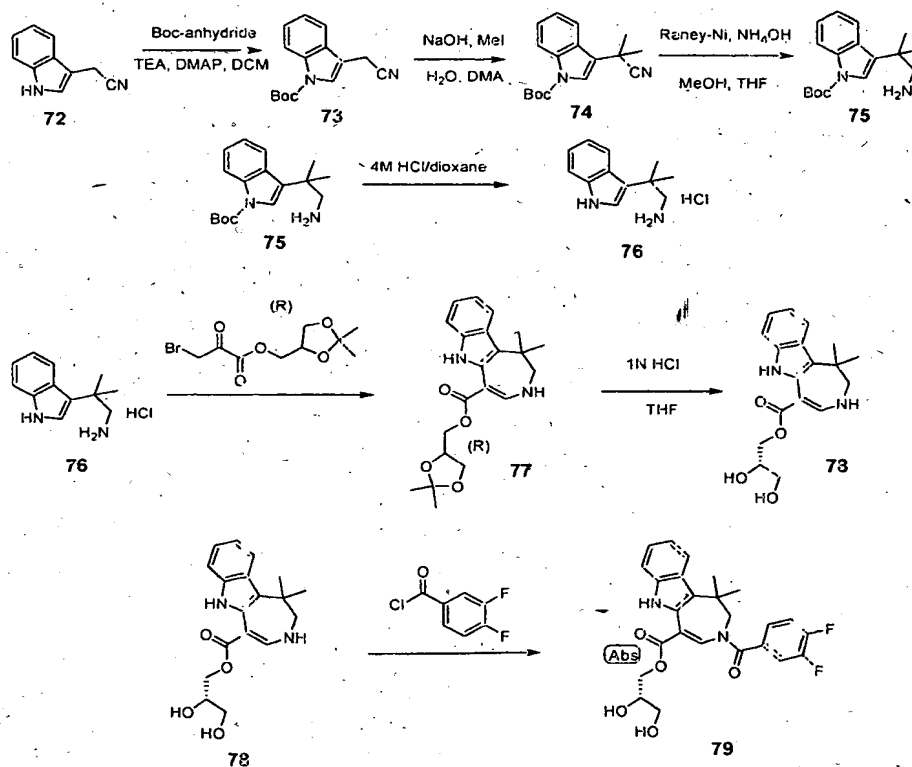
Esquema 24



Como mostra o Esquema 25, 2(1H-indol-3-il)acetonitrilo (72) foi tratado com anidrido BOC na presença de TEA, DMAP e DCM, provendo butil-3-(cianometil)-1-H-indolo-1-carboxilato terciário (73). O carboxilato foi então reagido com hidróxido de sódio, metil iodeto, água e DMA, obtendo-

se butil 3-(2-cianopropan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato terciário (74), o qual foi, então, reagido com níquel Raney, hidróxido de amônio, metanol e tetraidrofurano, obtendo-se butil 3-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato terciário (75). O produto foi tratado com 4M ácido hidrocloreto e dióxano, obtendo-se butil 3-(2-cianopropan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato terciário (76). Acrescentou-se (2,2 dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-3-bromo-2-oxopropanoato, obtendo-se (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (77). 1N ácido hidrocloreto e tetraidrofurano foram acrescentados para produzir 2,3-diidroxiopropil 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo -5-carboxilato (78). Acrescentou-se 3,4 difluorobenzil cloreto ao produto resultante, obtendo-se 2,3-diidroxiopropil-3-(3,4 difluorobenzil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b] indolo-5-carboxilato (79).

Esquema 25



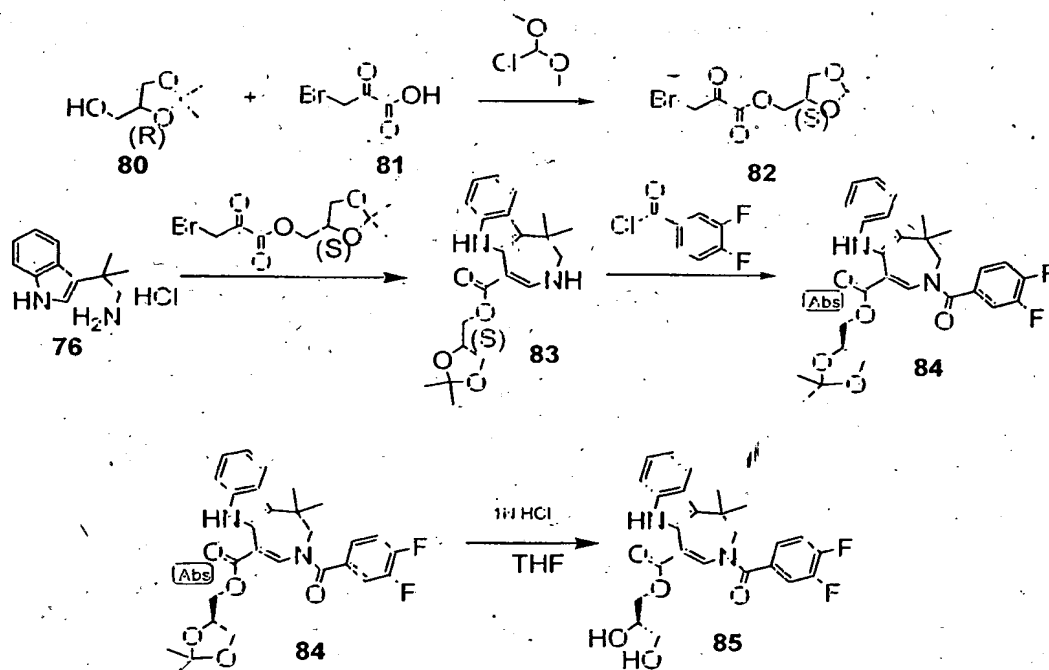
Conforme ilustrado no Esquema 26, a preparação de 2,3-diidroxipropil-3-(3,4-difluorobenzoil-1,1-dimetil 1,2,3,6 tetraidroazepino [4,5-*b*] indolo-5-carboxilato é como segue: 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-il metanol e ácido bromopropiônico foram reagidos na presença de

5 clorodimetoximetano, produzindo (2,2 dimetil 1,3-dioxolan-4-il)metil 3 bromo-2-oxopropionato. 2-(1H-indol-3il)-2-metil-propan-1-amina hidrocloreto foi tratado com (2,2-

10 dimetil 1,3-dioxolan-4-il)metil 3 bromo-2-oxopropanoato para formar (2-metil-1,3-dioxolan-4-il) metil1,1-dimetil-1,2,3,6 tetraidroazepino [4,5-*b*] indolo-5-carboxilato. Esse foi então tratado com difluorobenzoil cloreto, produzindo

15 (2,2-dimetil 1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6 tetraidroazepino [4,5-*b*] indolo-5-carboxilato. Esse produto foi tratado com 1N ácido hidrocloreto e tetraidrofurano, produzindo 2,3-diidroxipropil 3-(3,4--difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6 tetraidroazepino [4,5-*b*] indolo-5-carboxilato.

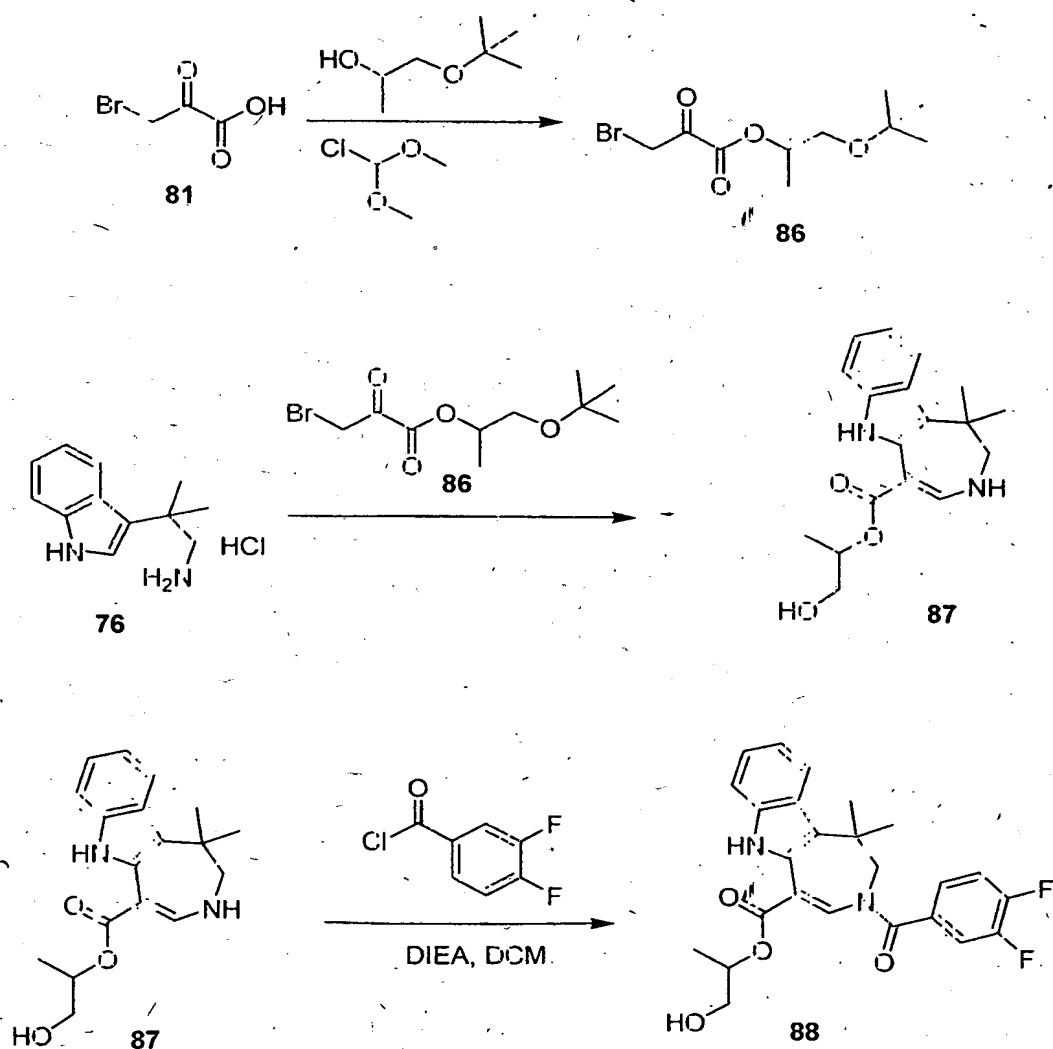
Esquema 26



Como mostra o Esquema 27, 2-Hidroxi-1-Metiletil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-

Tetraidroazepino[4,5-*b*]Indolo-5-Carboxilato é preparado como segue: 3 bromo-2-ácido oxopropanóico é tratado com butoxi-propan-2-ol terciário e clorodimetoximetano para produzir butoxi propan-2-il-3-bromo-2-oxopropanoato terciário. Esse produto é reagido com 2-(1H-indol-3il)-2-metil-propan-1-amina hidrocloreto para produzir 1-hidroxi propan-2-il 1,1-dimetil -1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-*b*]Indolo-5-Carboxilato. Esse produto é então tratado com difluorobenzoil cloreto na presença de DIEA e DCM para produzir 1-hidroxipropan-2-il 3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-*b*]Indolo-5-Carboxilato.

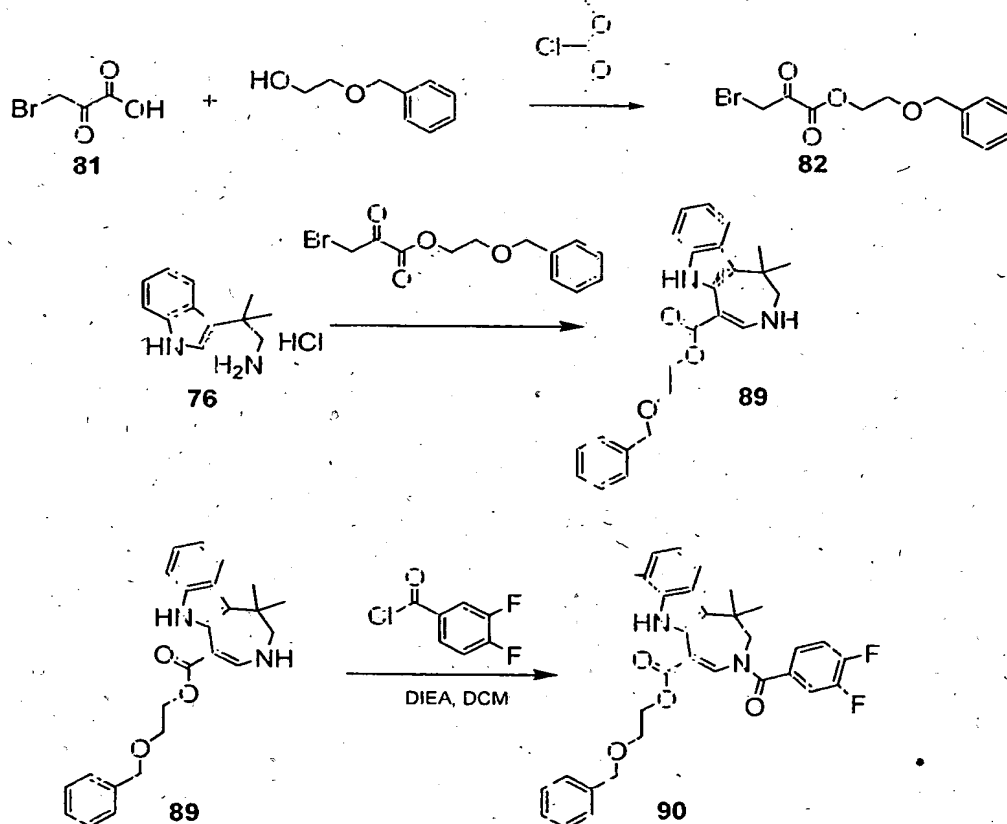
Esquema 27



Conforme ilustrado no Esquema 28, 2-[(Fenilmetil)Oxi]etil 3-[(3,4-Difluorofenil) Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato é preparado como segue:

- 5 Reage-se 3-bromo-2-ácido oxopropiônico com 2 benziloxi etanol na presença de clorodimetoximetano para produzir 2-(benziloxi)etil 3-bromo-2-oxopropionato. Reage-se o produto com 2-(1H-indol-3il)-2-metil-propan-1-amina hidrócloro para
- 10 produzir 2-(benziloxi)1,1--Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato. O produto é reagido com difluorobenzoil cloreto, produzindo 2-(benziloxi) etil 3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1- Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato.

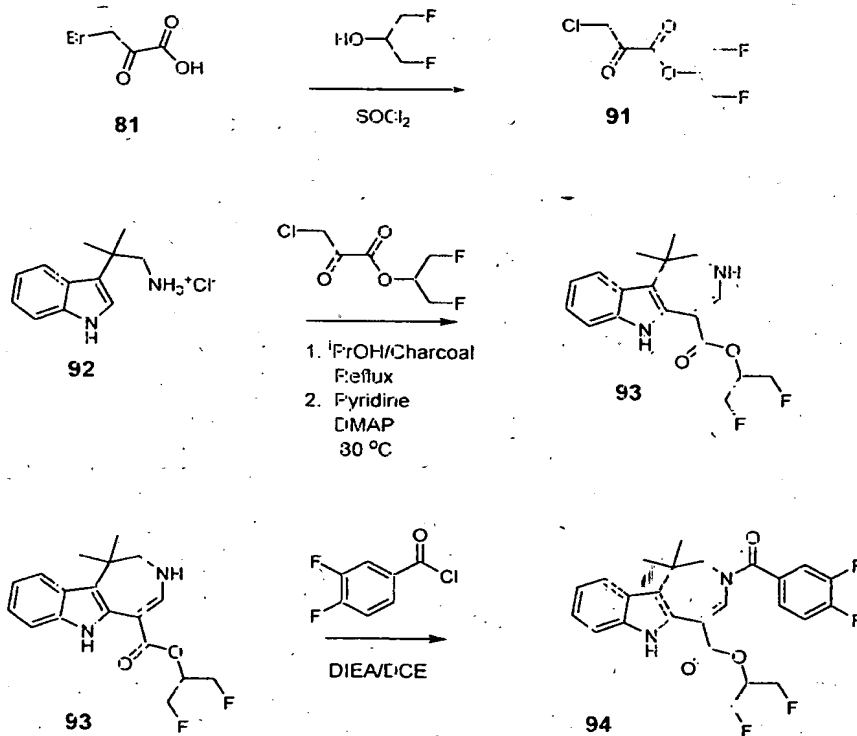
Esquema 28



15 Como mostra o Esquema 29, 2-Fluoro-1-(Fluorometil)Etil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato foi preparado

como segue: reagiu-se 3-bromo-2-ácido oxopropiônico com 1,3-difluoropropan-2-ol para produzir 1,3-difluoropropan-2-il-3-cloro-2-oxopropanoato. O produto foi reagido com 2-(1H-indol-3il)-2-metil-propan-1-amina hidrocloreto, obtendo-se 1,3-difluoropropan-2-il 1,1-dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato. O produto foi então tratado com difluorobenzoyl cloreto na presença de DIEA e DCE, produzindo 1,3-difluoropropan-2-il 3-(3,4-difluorobenzoyl)-1,1dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato.

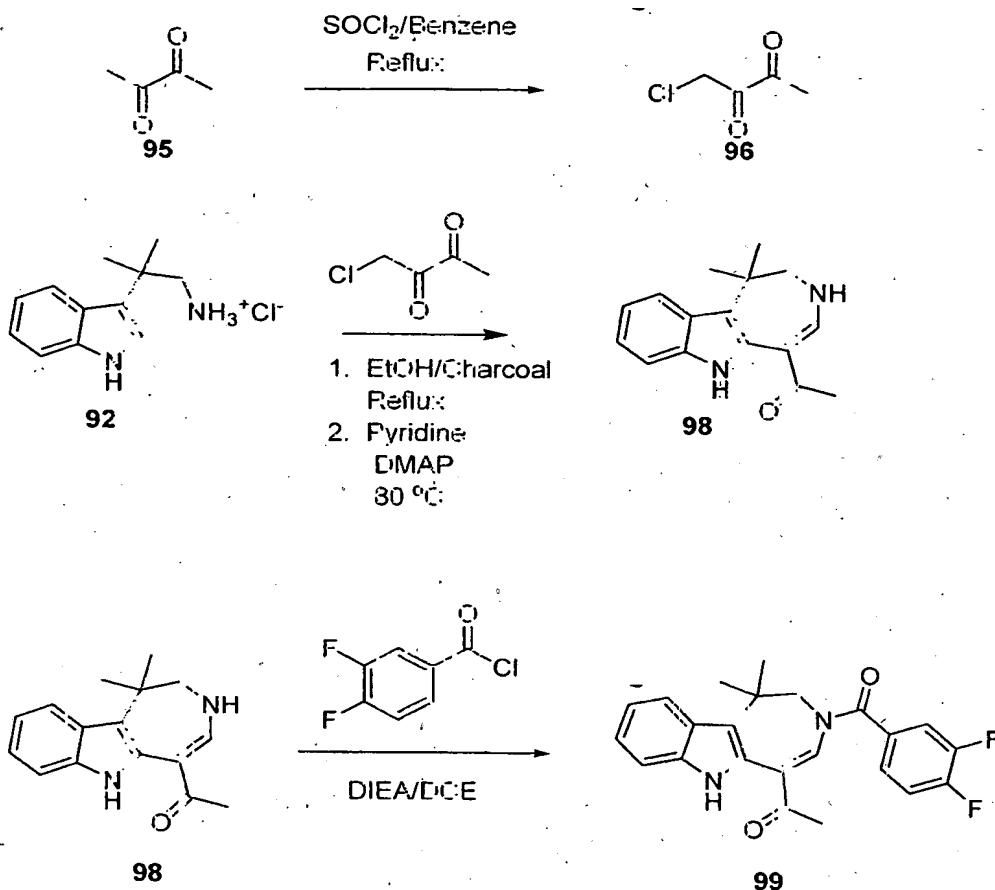
Esquema 29



Como mostra o Esquema 30, 1-{3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indol-5-il}Etanona foi preparado como segue: Biacetil foi refluxado com dicloreto sulfuroso e benzeno, produzindo 1 clorobutano 2,3-diona. Esse produto foi tratado com 2-(1H-indol-3il)-2-metil-propan-1-amina hidrocloreto, produzindo 1-(1,1-dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato. O produto foi

então tratado com difluorobenzoil cloreto, obtendo-se 1-(3-(3,4-difluorobenzoyl)-1,1--dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato.

Esquema 30

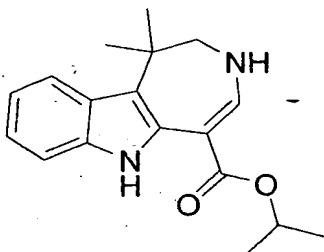


Os seguintes exemplos são apresentados apenas para fins ilustrativos e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de 1-Metiletil 1,1 Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



O composto do título foi preparado conforme mostra o Esquema 24: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,98 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (td, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,16 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,27 (br s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (EI), para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, 299,2 (MH^+). -

Preparação 1

3-Cianometil-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster

10 A uma solução resfriada (banho de água gelada), agitada, de 3-indolilacetonitrilo (64) (53,4 g, 0,342 mol) em diclorometano (800 mL) acrescentou-se trietilamina (84 mL, 0,603 mol) e dimetilaminopiridina (2,64 g, 0,0216 mol). Anidrido BOC (88,4 g, 0,405 mol) foi derretido aquecendo-se
15 levemente em banho de água morna e, então, foi acrescentado à mistura de reação lentamente, em forma de líquido. Após conclusão da adição, o banho gelado foi removido e a agitação continuou à temperatura ambiente por 2 a 3 horas, ou até que o indolo inicial não estivesse mais presente
20 conforme TLC (eluído com 25% EtOAc em hexanos). A reação foi lavada com 1N HCl (2 x 400mL) e solução salina e então foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à vácuo, obtendo-se 3-cianometil-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (65) na forma de um sólido amarelo pálido (87,2
25 g, 100%). ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 8,18-8,16 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53-7,51 (dd, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

Preparação 2

3-(Ciano-Dimetil-Metil)-Indolo-1-Ácido Carboxílico Tert-Butil Éster

30 3-Cianometil-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (65) (40,0 g, 1,0 eq.) dissolvido em N,N-dimetilacetamida (400 mL) foi resfriado em banho de água gelada a 0°C ; então, NaOH (18,728 g, 3,0 eq.) dissolvido em

H₂O (18,728 mL) foi acrescentado gota a gota à mistura de solução. Após agitação por 10 minutos, acrescentou-se MeI (66,46 g, 3,0 eq.) lentamente, ao mesmo tempo em que a mistura de reação continuava a resfriar a 0°C. Depois do

5 acréscimo, a mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o outro (16 horas). Observou-se precipitação e a reação foi considerada concluída de acordo com LC/MS e TLC ($R_f = 0,37$; 10:90 EtOAc/Hex). Adicionou-se água (250 mL) à mistura de

10 reação e o precipitado foi coletado por filtração e, então, foi lavado com H₂O várias vezes para remoção de NaOH e DMA residuais. Formou-se mais precipitado no filtrado e mais uma vez foi coletado por filtração, conforme mencionado acima. O precipitado foi então lavado com pequenas

15 quantidades de hexanos, secado de um dia para o outro, a vácuo, obtendo-se 3-(ciano-dimetil-metil)-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (66) na forma de um sólido quase branco (31,8 g, 71,7%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8,18-8,16 (br d, 1H), 7,83-7,81 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39-

20 7,28 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,68 (s, 9H).

Preparação 3

3-(2-Amino-1,1-Dimetil-Etil)-Indolo-1-Ácido Carboxílico

Tert-Butil Éster

Em um frasco agitador de Parr de 1 litro, 3-(ciano-

25 dimetil-metil)indolo-ácido carboxílico tert-butil éster (66) (19,1 g, 0,067 mol) foi dissolvido em uma solução de MeOH/THF (2:1) (375 mL). Uma solução aquosa de hidróxido de amônio (28-30%) (9,8 mL, 0,067 mol) foi acrescentada, seguida por aproximadamente 19 mL de níquel de Raney (pasta

30 em água). A reação foi conduzida em um aparelho Parr com H₂ a 45 psi, à temperatura ambiente. A reação foi concluída após 3 horas. O catalisador foi removido por filtração e lavado com MeOH, e o filtrado resultante foi concentrado a vácuo. O óleo cru residual foi absorvido em diclorometano.

(400 mL) e lavado com água e solução salina e depois secado com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado a vácuo, obtendo-se 3-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (67) na forma de um óleo amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8,18 (br s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,40 (s, 6H), 1,03 (br s, 2H).

Preparação 4

2-(1H-Indol-3-il)-2-Metil-Propilamina Hidrocloreto

O óleo amarelo 3-(2-amino-1,1-dimetil-etil-indolo-1-ácido carboxílico tert-butil éster (67) resultante da etapa anterior foi imediatamente submetido a 4M HCl/dioxano (200 mL) e agitado à temperatura ambiente durante uma noite (16 horas). Depois desse tempo, observou-se um precipitado branco. Acrescentou-se uma pequena quantidade de diclorometano para soltar o sólido. O sólido foi então filtrado, lavado com diclorometano e secado a vácuo de um dia para o outro, obtendo-se 2-(1H-indol-3-il)-2-metil-propilamina hidrocloreto (68) na forma de um sólido branco (16,0 g, >99%). Pureza conforme HPLC: 98,4%. (λ = 254 nm). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): 11,08 (s, 1H), 7,80 (br s, 3H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,40-7,38 (d, 1H), 7,15-7,14 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, 2H), 1,44 (s, 6H). Análise elemental: calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,65\text{H}_2\text{O}$: 60,96% C, 7,80% H, 11,85% N, 14,99% Cl; encontrado: 61,13% C, 7,06% H, 11,37% N, 14,51% Cl.

Preparação 5

3-Bromo-2-Oxo-Ácido Propiônico Isopropil Éster e 3-Cloro-2-Oxo-Ácido Propiônico Isopropil Éster

3-Bromo-2-oxo-ácido propiônico (14,8 g, 88,6 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em álcool isopropílico (50 mL) e a mistura foi então resfriada em um banho gelado. Cloreto de tionil (31,6 g, 265 mol, 19,4 mL, 3 eq.) foi acrescentado gota a gota, ao mesmo tempo em que a temperatura da reação

era mantida abaixo de 5°C. O acréscimo foi completado dentro de 30 minutos. Após a conclusão do acréscimo de cloreto de tionil, a reação foi retirada do banho gelado e foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada no "rotovap" para remoção do excesso de álcool isopropílico e cloreto de tionil. A mistura do produto bruto foi então submetida a uma destilação a vácuo. Após destilar uma fração precoce (30°C a 4,3 torr), os produtos 69a e 69b (12,89 g, 88%) foram coletados como uma mistura na proporção de 3:2, a uma temperatura entre 68 a 75°C (4,3 torr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5,21 (m, 1H), 4,59 (s, 2H, composto 69b), 4,32 (s, 2H, composto 69a), 1,37 (d, 6H) ppm.

Preparação 6

1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidro-Azepino[4,5-b]Indolo-5-Ácido Carboxílico Isopropil Éster

2-(1H-indol-3-il)-2-metil-propilamina hidrocloreto (68) (3,0 g, 13,4 mol, 1 eq.), álcool isopropílico (30 mL), uma mistura (2:3) de 3-bromo-2-oxo-ácido propiônico isopropil éster (69a) e 3-cloro-2-oxo-ácido propiônico isopropil éster (69b) (3,2 g, 1,5 eq., com base no MW de 69b) e carvão (10% do peso, 0,3 g) foi acrescentada em um frasco de fundo redondo. A mistura foi aquecida sob atmosfera de nitrogênio em refluxo por 2 horas. A reação foi monitorada por LCMS seguindo a formação dos intermediários isopropil 1-(bromometil)-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-1-carboxilato (70a) e isopropil 1-(clorometil)-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-1-carboxilato (70b) e esgotamento do material inicial (68). A reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente e acrescentou-se piridina (2,65 g, 2,68 mL, 33,4 mmol, 2,5 eq.) juntamente com DMAP (260 mg, 9% do peso) (Observação: DMAP pode não ser necessária, porém em alguns casos diminuiu o tempo de

reação). A reação foi, então, refluxada de um dia para o outro e após a conclusão a reação foi resfriada e filtrada através de celite. A celite foi lavada com 300 mL de DCM e o filtrado foi evaporado até secar. A TLC revelou um $R_f =$

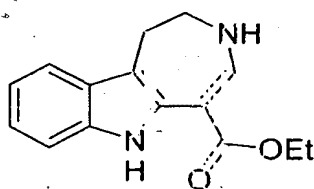
5 0,85 em DCM sem quaisquer impurezas próximas e nesse ponto pode-se usar uma coluna, ou um "plug" de sílica. Se for usado um "plug" de sílica, deve-se considerar uma mistura 50:50 de DCM/hexano. O sólido marrom escuro foi colunado usando-se um sistema de biotage e DCM como eluente,

10 fornecendo o produto como a primeira fração coletada da coluna. Após a remoção dos solventes a vácuo, acrescentou-se hexano para lavar uma pequena impureza, obtendo-se o produto (71) na forma de um sólido amarelo (2,98 g, rendimento de 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,99 (bs, 1H),

15 7,85 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,28 (bs, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,22 (bs, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,32 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 335,1 (MH^+); Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 72,02; H, 7,45; N, 9,33. Encontrado: C, 71,78; H, 7,64; N, 9,23.

20 Exemplo 1a

Preparação de Etil 1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



Uma mistura de hidrocloreto de triptamina (196 g, 10

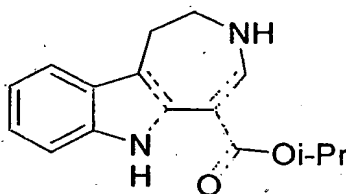
25 mmol), etil 3-bromopiruvato (1,67 mL, 1,2 equiv) e carvão descorante (0,5 g) em etanol absoluto foi aquecida até refluxo sob nitrogênio de um dia para o outro. Acrescentou-se TEA e a mistura de reação foi aquecida até refluxo por mais 7,5 horas. Após resfriamento, o carvão foi retirado

30 por filtração e lavado com etanol. O filtrado foi concentrado a vácuo e diluído com água (20 mL). Então, foi

extraído por EtOAc (3 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre MgSO₄. A evaporação do solvente e recristalização a partir de DCM-Hexano deu o composto do título (1,17 g). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,49 (1 H, br s), 7,79 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,43 (1 H, d); 7,06 (2H, m), 5,27 (1H, br s), 4,29 (2H, q) 3,58 (2H, m), 3,17 (2H, m), 1,36 (3H, t); MS (ES): 257 (MH⁺).

Exemplo 2

10 Preparação de Isopropil 1,2,3,6-Tetraidroazepino(4,5-b)Indolo-5-Carboxilato



A) 3-Ácido bromopirúvico hidrato (3,34 g, 20 mmol) foi colocado em um frasco e acrescentou-se 1,1-diclorometil metil éter (3,7 mL, 20 mmol) à temperatura de 20°C. A
15 mistura foi aquecida até 50°C com agitação e em 10 minutos foi obtida uma solução clara. O aquecimento foi continuado por 2 horas. O solvente foi removido sob alto vácuo, produzindo 3-bromopirúvico cloreto (6 g, 90% puro de acordo
20 com ¹H NMR) e o composto foi usado sem purificação adicional.

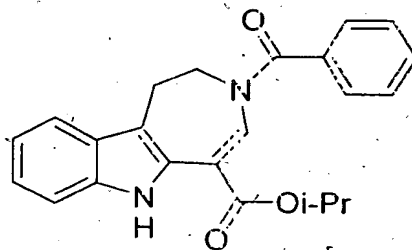
B) A isopropanol foi acrescentado, gota a gota, 3-bromopirúvico cloreto (5 g) à temperatura de -5°C, e a
solução foi agitada de um dia para o outro a 20°C. A
25 evaporação do solvente deu isopropil 3-bromopiruvato (3,5 g), que foi usado na etapa subsequente sem purificação adicional.

C) Uma mistura de hidrocloreto de triptamina (1,96 g, 10 mmol), isopropil 3-bromopiruvato em isopropanol (1,67
30 mL, 1,2 equiv) e carvão descorante (0,5 g) foi aquecida até refluxo sob nitrogênio de um dia para o outro. Acrescentou-

se TEA e a mistura de reação foi aquecida até refluxo por mais 7,5 horas. Após resfriamento, o carvão foi removido por filtração e lavado com etanol. O filtrado foi concentrado a vácuo e diluído com água (20 mL). Então, foi extraído por EtOAc (3 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre MgSO₄. A evaporação do solvente e recristalização a partir de DCM-Hexano deu o composto do título; ¹H-NMR (DMSO): δ 10,61 (1H, br s), 7,81 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,28 (2H, m), 6,83 (1H, m), 4,96 (1H, br s), 3,39 (2H, m), 3,27 (1H, m), 2,93 (2H, m), 1,20 (6H, d); MS (ES): 271 (MH⁺).

Exemplo 3

Preparação de Isopropil 3-Benzoil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



A) A uma solução de isopropil 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (52 mg, 0,2 mmol) em DCM acrescentou-se benzoyl cloreto (36 µL, 0,2 mmol) e TEA (56 µL, 0,4 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura de 20°C. Acrescentou-se resina trisamina (50 mg) e a suspensão foi agitada por 2 horas a 20°C. A resina foi removida por filtração através de um cartucho Florisil®. A evaporação do solvente deu um produto bruto, que foi purificado por trituração com metanol para dar o composto do título; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,48 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,15 (1H, m), 6,99 (1H, m), 5,04 (1H, m), 4,15 (2H, t), 3,2 (2H, d), 1,10 (6H, d); MS (ES): 375 (MH⁺).

De maneira semelhante, mas repondo-se o benzoyl

cloreto com o acil cloreto, cloroformato, isocianato ou sulfonil cloreto adequadamente substituído, foram feitos os seguintes compostos:

isopropil 3-(4-fluorobenzoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino
5 [4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,43 (1H, br s), 7,86 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,26 (1H, d), 6,98-7,15 (4H, m), 5,02 (1H, m), 4,10 (2H, t), 3,2 (2H, d), 1,09 (6H, m); MS (ES): 393 (MH^+);

isopropil 3-(4-anizoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,45 (1H, br s), 8,27 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,03 (1H, m), 6,90 (4H, m), 6,77 (2H, m), 5,07 (1H, m), 3,99 (2H, m), 3,11 (2H, d), 1,21 (6H, d); MS (ES): 421 (MH^+);

isopropil 3-piperoniloil)-1,2,3,6-tetraidroazepino
15 [4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,52 (1H, br s), 8,04 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,08 (3H, m), 6,82 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,17 (1H, m), 4,17 (2H, d), 3,11 (2H, d), 1,20 (6H, d); MS (ES): 419 (MH^+);

isopropil 3-fenoxilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,47 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,23-7,31 (3H, m), 7,16 (1H, d), 7,06 (3H, m), 6,97 (1H, m), 5,10 (1H, m), 4,02 (2H, m), 3,13 (2H, d), 1,24 (6H, d);
25 MS (ES): 391 (MH^+);

isopropil 3-(2,4-diclorofenilcarbamoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,41 (1H, br s), 8,06 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,07-7,21 (4H, m), 6,90 (1H, m), 6,97 (1H, m), 5,07 (1H, m), 3,89 (2H, t), 3,04 (2H, t), 1,18 (6H, d);
30 MS (ES): 458 (MH^+);

isopropil 3-(4-tert-butilbenzenosulfonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,52 (1H, br s), 8,43 (1H, d), 7,79 (2H, d),

7,56 (2H, d), 7,40 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,15 (1H, m),
7,05 (1H, m), 5,23 (1H, m), 3,84 (2 H, t), 3,00 (2H, t),
1,41 (6H, d), 1.33 (9H, s); MS (ES): 467 (MH⁺);

3-(4-clorobenzoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

5 b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES):
409 (MH⁺);

3-fenilcarbamoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES):
390 (MH⁺);

10 3-(4-clorofenilcarbamoil)-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
éster; MS(ES): 424 (MH⁺);

3-p-tolilcarbamoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

15 b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES):
404 (MH⁺);

3-fenilacetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 389 (MH⁺);

3-(4-metoxibenzoil) -1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES):

20 405 (MH⁺);

1,6-diidro-2H-azepino[4,5-b]-3,5 ácido dicarboxílico
3-(4-clorofenil)éster-5-isopropil éster; MS(ES): 425 (MH⁺);

1,6-diidro-2H-azepino[4,5-b]-3,5 ácido dicarboxílico
5-isopropil éster 3-p-tolil éster MS(ES): 405 (MH⁺);

25 3-(4-metoxifenilcarbamoil)-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
éster; MS(ES): 420 (MH⁺);

3-nonanoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 411 (MH⁺);

30 3-(2-metoxibenzoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 405
(MH⁺);

3-(3-fenilpropionil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 403

MH⁺);

3-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 425
MH⁺);

5 3-(4-clorobenzenosulfonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
éster; MS(ES): 445 MH⁺);

3-(4-metoxibenzenosulfonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
10 éster; MS(ES): 441 MH⁺);

3-(4-dimetoxibenzenosulfonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
éster; MS(ES): 471 MH⁺);

3-(4-trifluorometoxibenzenosulfonil)-1,2,3,6-
15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
éster; MS(ES): 495 MH⁺);

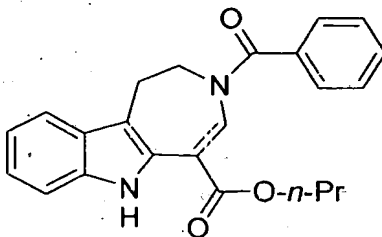
3-(2,4-diclorobenzoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 443
MH⁺);

20 3-(3-metoxibenzoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil éster; MS(ES): 405
MH⁺), e

3-benzo[1,3]dioxolo-5-carbonil)-1,2,3,6-
tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico isopropil
25 éster; MS(ES): 419 MH⁺).

Exemplo 3A

Preparação de N-Propil 3-Benzoil-1,2,3,6- Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



30 A) De maneira semelhante à descrita no Exemplo 1A,

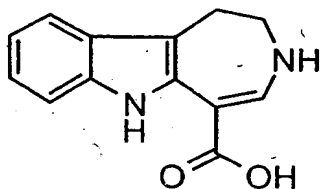
mas usando n-propil 3-bromopiruvato e n-propanol, o seguinte composto foi preparado:

n-propil 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,41 (1H, br s), 7,74 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,09 (1H, m), 5,23 (1H, br s), 4,11 (2H, d), 3,54 (2H, br s), 3,12 (2H, br s), 1,68 (2H, m), 0,95 (3H, t); MS (ES): 271 (MH^+).

B) O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 2A, usando-se n-propil 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (composto da etapa A) e benzoil cloreto; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,55 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,52-7,58 (4H, m), 7,47 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,21 (1H, m), 7,12 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,13 (2H, m), 3,28 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,40 (3H, t); MS (ES): 375 (MH^+).

Exemplo 4

Preparação de 1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Ácido Carboxílico



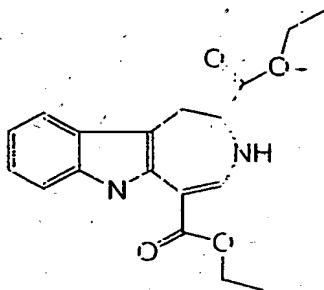
Uma mistura de 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico metil éster (1,21 g, 5 mmol), di-tert-butil dicarbonato (1,69 g, 1,5 eq.) e diisopropiletilamina (1,3 mL, 1,5 eq.) em benzeno foi aquecida até refluxo com um "trap" Dean-Stark por 48 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido e o produto bruto foi redissolvido em DCM e passado através de um "plug" de sílica gel, e eluído com DCM. A evaporação do solvente deu um produto semelhante à cola (1,6-diidro-2H-azepino[4,5-b]indolo-3,5-ácido dicarboxílico 3-tert-butil éster 5-metil éster); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,52 (1H, br s), 8,40 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,34 (1H, m), 7,15 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 3,97 (2H, t),

3,87 (3H, s), 3,14 (2H, t), 1,57 (9H, s), 1,52 (3H, t).

A uma solução de 1,6-diidro-2H-azepino[4,5-b]indolo-3,5-ácido dicarboxílico 3-tert-butil éster 5-metil éster (0,293 g, 0,62 mmol) em MeOH (4 mL) foi acrescentado 4 N NaOH (2 mL) e a mistura foi aquecida por 5 horas sob nitrogênio. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada com AcOH. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com água e éter e depois secado a alto vácuo, obtendo-se o composto do título (70 mg); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,40 (1H, s), 10,73 (1H, br s), 7,83 (1H, m), 7,73 (2H, d), 7,38 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,88 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,87 (3H, s), 3,2,98 (2H, t), MS (ES): 229 (MH⁺).

Exemplo 4A

Preparação de Dietil-1.2.3.6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-2,5-Dicarboxilato

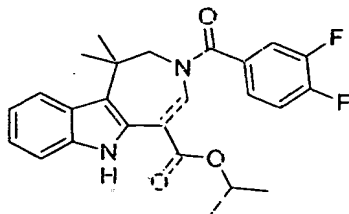


De uma maneira semelhante à descrita no Exemplo 1A, mas repondo hidrocloreto de triptamina com o triptofan-metil éster-HCl apropriado, o seguinte composto foi preparado:

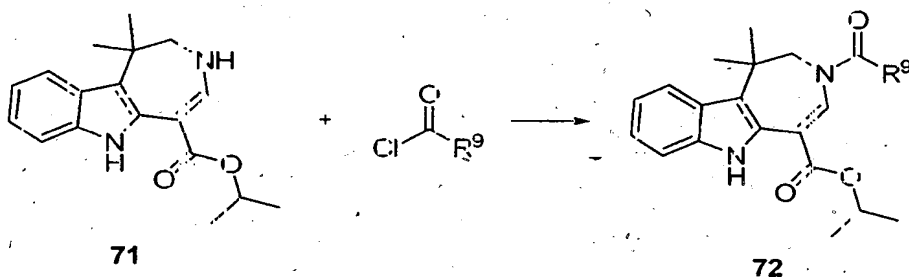
Dietil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-2,5-dicarboxilato; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,44 (1H, br s), 7,86 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,09 (2H, m), 6,10 (1H, d), 4,29 (4H, m), 4,10 (1H, m), 3,84 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 1,33 (6H, m); MS (ES): 329 (MH⁺).

Exemplo 5

Preparação de Isopropil 3-(3,4-Difluorobenzoil)-1,1-

Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

Etil 3-(3,4-Difluorobenzoyl)-1,1-Dimetil-1,2,3,4,5,6-hexaidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato foi saponificado, convertido no isopropil éster correspondente usando-se CDI e isopropanol, e então foi oxidado de modo a dar o composto do título; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,71 (1H, app t), 7,64 (1H, s), 7,52-7,61 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,08 (1H, app t), 6,98 (1H, app t), 5,05 (1H, sept), 1,52 (6H, s), 1,18 (6H, d); MS(ESI): 439 (MH^+).

Exemplo 6Preparação de Análogos de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

15

A uma solução de 1-metiletil 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato (1,0 equiv) em DCM acrescentou-se o acil cloreto correspondente (1,5 equiv) e diisopropietilamina (1,8 equiv) e a mistura foi agitada por um período de 1 hora a toda a noite, em uma temperatura entre temperatura ambiente e 50°C . A mistura de reação foi concentrada por evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna "flash", obtendo-se o produto correspondente com rendimentos de moderado a bom.

25 Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas e/ou substituindo por reagentes alternativos, os

Os seguintes compostos da invenção foram preparados

1-Metiletil-3-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,63 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,11 (bs, 1H), 1,67 (d, 6H), 1,17 (t, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₃ClF₂N₂O₃: 473,1 (MH⁺).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-(fenilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,73 (bs, 1H), 8,12-7,06 (m, 10H), 5,11 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₅H₂₆N₂O₃: 403,3 (MH⁺).

1-Metiletil-3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,71 (bs, 1H), 7,84-7,05 (m, 9H), 5,11 (m, 1H), 4,06 (bs, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₅H₂₆FN₂O₃: 421,3 (MH⁺).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-[(2,4-difluorometil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,10 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,21 (s, J = 6,26 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₆H₂₅F₃N₂O₃: 471,2 (MH⁺).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-[(4-fluorometil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,11 (bs, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,26 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₆H₂₅F₃N₂O₃: 471,2 (MH⁺).

1-Metiletil-3-[(2-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR

(400 MHz, DMSO): δ 10,81 (bs, 1H), 7,84-7,45 (m, 7H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{26}ClN_2O_3$: 437,3 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-bromofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,83 (bs, 1H), 7,83-7,07 (m, 9H), 4,96 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{26}BrN_2O_3$: 482,3 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,69 (bs, 1H), 7,76-6,97 (m, 9H), 4,95 (bs, 1H), 4,00 (bs, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,11 (bs, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{28}N_2O_3$: 417,3 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,83 (bs, 1H), 7,75-6,92 (m, 9H), 4,93 (bs, 1H), 3,67 (s, 3H), (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{28}N_2O_4$: 433,3 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,82 (bs, 1H), 7,74-7,42 (m, 7H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,92 (bs, 1H), 3,98 (bs, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,04 (s, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{25}F_3N_2O_4$: 487,4 (MH^+).

1-Metiletil 3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (bs, 1H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,08 (m, 4H), 5,16 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{24}F_4N_2O_3$: 489,4 (MH^+).

1-Metiletil 3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (bs,

1H), 7,84-7,07 (m, 8H), 5,12 (m, 1H), 4,08 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₆H₂₄F₄N₂O₃: 489,4 (MH⁺).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-piperidin-4-ilfenil) carbonil]1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,50 (bs, 1H), 7,76-6,98 (m, 9H), 5,02 (m, 1H), 3,98 (bs, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,09-1,84 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,14 (d, J = 6,4Hz, 6H); MS (EI) para C₂₅H₃₃N₃O₃: 487,2 (MH⁺).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-piperidin-4-ilfenil) carbonil]1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (bs, 1H), 8,76 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,78-6,97 (m, 9H), 5,03 (m, 1H), 3,98 (bs, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 1,99-1,78 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,4Hz, 6H); MS (EI) para C₂₅H₃₃N₃O₃: 487,2 (MH⁺).

1-Metiletil3-({4-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (bs, 1H), 7,76-6,98 (m, 9H), 5,02 (m, 1H), 3,98 (bs, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,4Hz, 6H); MS (EI) para C₂₈H₃₃N₃O₃: 460,4 (MH⁺).

1-Metiletil3-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (bs, 1H), 7,74-6,96 (m, 9H), 4,98 (m, 1H), 3,96 (bs, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,4Hz, 6H); MS (EI) para C₂₈H₃₃N₃O₃: 425,4 (MH⁺).

1-Metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,57 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,32 (m, 7H), 7,21 (t, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,06 (bs,

2H), 1,57 (s, 6H), 1,22 (d, 6H); MS (EI) para $C_{32}H_{30}F_2N_2O_4$: 545,4 (MH^+).

1-Metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-9-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,56 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,05 (bs, 2H), 1,57 (d, $J = 11,5$ Hz, 6H), 1,22 (d, $J = 6,25$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{24}F_2N_2O_4$: 455,2 (MH^+).

10 1-Metiletil1,1-dimetil-3-[[trifluorometil]fenil]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (s, 1H), 7,80 (m, 5H), 7,60 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,09 (bs, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,17 (d, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{25}F_3N_2O_3$: 471,1 (MH^+).

1-Metiletil1,1-dimetil-3-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,72 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,11 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,20 (d, $J = 5,86$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{28}H_{28}N_4O_3$: 469,3 (MH^+).

1-Metiletil3-[(3-cianofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,12 (bs, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,21 (d, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{25}N_3O_3$: 428,3 (MH^+).

1-Metiletil3-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,37 (q, 3H), 7,17 (t, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (bs, 1H), 1,67 (s, 6H), 1,17 (s, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_3$: 471,0 (M^+), 473,1 ($M+2$).

1-Metiletil 3-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,11 (bs, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 471,2 (M^+), 473,3 ($\text{M}+2$).

1-Metiletil 3-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil -1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,65 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,10 (bs, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 473,3 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,13 (bs, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,12 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 458,2 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,72 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,20 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 458,2 (MH^+).

1-metiletil 3-[(3-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,82 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,13 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,11 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$: 421,2 (MH^+).

1-metiletil 3-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,52 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,06 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 439,2 (MH^+).

10 1-metiletil 3-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,07 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 439,2 (MH^+).

20 1-metiletil 3-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,02 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,06 (sept., $J = 6,4$, 1H), 4,13 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 439,2 (MH^+).

30 1-metiletil 3-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,06 (br s, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,19 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 439,2 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,06 (br s, 2H),
 5 1,63 (s, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 457,2 (MH^+).

1-metiletil

1,1-dimetil-3-[(2,4,6-

trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,64
 10 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,09 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para
 15 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 457,2 (MH^+).

1-metiletil

1,1-dimetil-3-[(2,4,5-

trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67
 20 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,14 (sept., $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,05 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 457,2 (MH^+).

1-metiletil

3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1,1-

25 dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,16 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,06 (br s, 2H), 1,61 (s, 6H),
 30 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

1-metiletil

3-[(3-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),

7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,14 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (EI) para $C_{25}H_{26}Cl_1N_2O_3$, 437,2 (MH^+).

5 1-metiletil 3-[(4-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,69 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,0$, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,14 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,07 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (EI) para $C_{25}H_{26}Cl_1N_2O_3$, 437,2 (MH^+).

15 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,12 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para $C_{26}H_{29}N_2O_3$, 417,2 (MH^+).

20 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,39 (dt, $J = 8,0$, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 7,6$, 0,8 Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,12 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para $C_{26}H_{29}N_2O_3$, 417,2 (MH^+).

30 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-metiloxi)fenil]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 5,12 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (EI) para $C_{26}H_{29}N_2O_4$, 433,2 (MH^+).

1-metiletil

1,1-dimetil-3-{[4-

(metiloxi)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (ddd, $J = 8,0, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,08 (ddd, $J = 7,6, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,12 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$, 433,2 ((MH^+)).

10

1-metiletil

3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,71 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 483,2 ((MH^+)).

15

1-metiletil

3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,36 (dd $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 5,16 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$, 483,2 ((MH^+)).

25

1-metiletil

3-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,71 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$, 463,2 ((MH^+)).

30

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,22 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,13 (br s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$, 408,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,63 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,03 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,01 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$, 489,1 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 4,09 (br s, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_3$, 455,1 ((MH^+)).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(4-metilpentanoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,25 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89 (br s, 2H), 2,61 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$, 397,1 ((MH^+)).

1-metiletil 3-([3-(clorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,11 (sept., $J = 6,0$, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 451,1 ((MH^+)).

1-metiletil 3-([3-fluoro-4-metilfenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,14 (sept., $J = 6,4$, 1H), 4,09 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_3$: 435,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-([2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,10 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 489,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-([3-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,64 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,10 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 523,1 ((MH^+)).

1-metiletil 3-([2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

8

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,68 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,11 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 489,2 ((MH^+)).

1-metiletil

3-[[3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-

10 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,65 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,0$, Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para
15 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 489,2 ((MH^+)).

1-metiletil

3-[[3,5-

bis(trifluorometil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-

20 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,64 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,0$, Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,11 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para
25 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 539,2 ((MH^+)).

1-metiletil

3-[[2,5-

bis(trifluorometil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-

30 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,63 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 539,1 ((MH^+)).

1-metiletil

3-[[2,3-difluoro-4-

(trifluorometil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,63 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,10 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 507,0 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,15 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_3$: 435,3 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,08 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,11 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 473,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 6,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,16 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,07 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 455,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-[(3-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

8

carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,68 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,16 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrFN}_2\text{O}_3$: 499,2 ((MH^+)).

1-metiletil-1,1-dimetil-3-((3-((fenilmetil)oxi)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,72 (bs, 1H), 7,84-7,00 (m, 14H), 5,12 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,11 (bs, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 509,3 ((MH^+)).

1-Metiletil-3-(ciclohexilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,85 (bs, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,39 (d, 6H), 1,22 (m, 5H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: 409,2 ((MH^+)).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,01 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77-6,98 (m, 4H), 5,26 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 4H), 3,40-3,08 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,10-1,60 (m, 4H), 1,52 (m, 6H), 1,40 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: 424,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,24 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,88 (br s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$, 314,2 ((MH^+)).

000
8

1-metiletil 3-butanoil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,24 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,90 (br s, 2H), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (app, sext., $J = 7,6$, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$, 369,2 ((MH^+)).

10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-pentanoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,24 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,90 (br s, 2H), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (app, sext., $J = 7,6$, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (m, 8H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$, 383,2 ((MH^+)).

20 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,91 (bs, 1H), 9,42 (bs, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,72-6,97 (m, 4H), 5,15 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,0-1,75 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: 424,2 ((MH^+)).

30 1-metiletil 3-(ciclopentilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,90 (br m, 4H), 1,77 (br m, 2H), 1,64 (br m, 2H), 1,58 - 1,54 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 395,2 ((MH^+)).

cc
8

1-metiletil 3-(2,2-dimetilpropanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 3,95 (br s, 2H), 1,60 - 1,30 (m, 21H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 383,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-(2-etilbutanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,24 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,93 (br s, 2H), 2,69 (br s, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$, 397,2 ((MH^+)).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(3-metilbutanoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,24 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,93 (br s, 2H), 2,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,22 (sept., $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$, 383,2 ((MH^+)).

1-metiletil 3-(cicloheptilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,25 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,89 (br s, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,81 (m, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$, 423,3 ((MH^+)).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-propanoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400

204
g

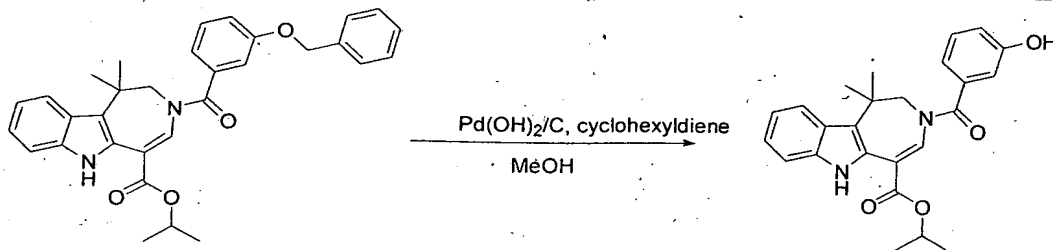
MHz, CDCl₃): δ 10,70 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,24 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (br s, 2H), 2,64 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₇N₂O₃, 355,3 ((MH⁺)).

1-metiletil 3-[4-(dimetilamino)butanoil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,24 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (br s, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (s., 6H), 2,06 (app, quint., J = 6,8 Hz, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₃₄N₃O₃, 412,3 ((MH⁺)).

1-metiletil-1,1-dimetil-3-[(3s,5s,7s)-triciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-ilcarbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (br s, 2H), 2,06 (m, 5H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 8H), 1,50 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); MS (EI) para C₂₉H₃₇N₂O₃, 461,2 ((MH⁺)).

Exemplo 7

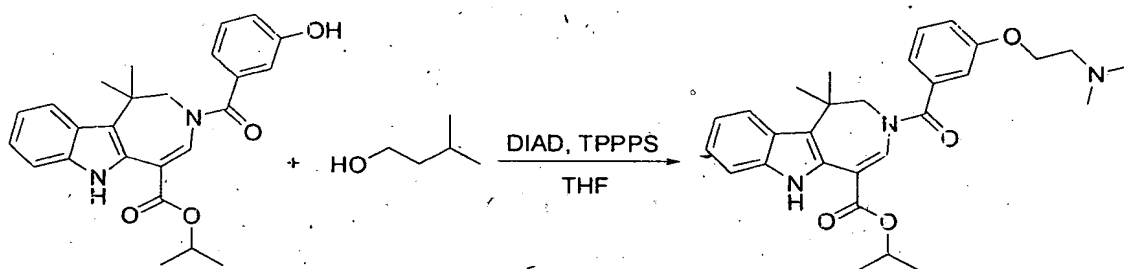
Preparação de 1-metiletil 3-[(3-Hidroxifenil)Carbonil]1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



1-metiletil-3-[(3-hidroxifenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: À solução de 1-metiletil-1,1-dimetil-3-[(3-[(fenilmetil)oxi]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (1,075 g, 2,11 mmol) em metanol acrescentou-se ciclohexildieno (1,69 g, 21,1 mmol) e Pd(OH)₂/C em um tubo selado. A mistura de reação foi aquecida a 64°C de um dia para o outro. Após a conclusão, a mistura de reação foi filtrada e o solvente foi evaporado, obtendo-se o produto desejado (0,82 g, rendimento de 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,71 (bs, 1H), 7,83-6,99 (m, 9H), 5,92 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₅H₂₆N₂O₄: 419,3 (MH⁺).

Exemplo 8

Preparação de 1-Metiletil 3-[(3-{[2-(Dimetilamino)Etil]Oxi}Fenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



1-Metiletil 3-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: À solução de 1-metiletil-3-[(3-hidroxifenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato 150 mg, 0,36 mmol) em THF foram acrescentados 2-dimetilaminoetanol (35,14 mg, 0,39 mmol), diisopropil azodicarboxilato (80 mg, 0,39 mmol), trifenilfosfino poliestireno (358 mg, 0,39 mmol), subsequentemente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Após

filtração, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida preparativa usando um gradiente de 10% a 90% de ACN/H₂O com 0,05% TFA por 11 minutos. As frações desejadas foram combinadas e
 5 neutralizadas por NaHCO₃ e extraídas com acetato etílico. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e filtrada. A remoção do produto em um evaporador rotativo deu o produto desejado (26,4 mg, rendimento de 15%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,72 (bs, 1H), 7,84-7,06 (m, 9H), 5,12 (m, 1H),
 10 4,11 (bs, 2H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (EI) para C₂₉H₃₅N₃O₄: 490,2 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas e/ou fazendo substituições com reagentes
 15 alternativos, foram preparados os seguintes compostos da presente invenção:

1-metiletil3-[(3-[[3-(dimetilamino)propil]oxi]fenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,72
 20 (bs, 1H), 7,86-7,05 (m, 9H), 5,12 (m, 1H), 4,06 (bs, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para C₃₀H₃₇N₃O₄: 504,4 (MH⁺).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[(3-[(2-piperidin-1-iletíl) oxil]fenil) carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,72 (bs, 1H),
 25 7,84-7,08 (m, 9H), 5,12 (m, 1H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (bs, 2H), 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (bs, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,58 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,0
 30 Hz, 6H); MS (EI) para C₃₂H₃₉N₃O₄: 530,4 (MH⁺).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[(3-[(2-morfolin-4-iletíl)oxil]fenil) carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,71
 (bs, 1H), 7,84-7,06 (m, 9H), 5,11 (m, 1H), 4,12 (t, J = 5,6

Hz, 2H) 4,09 (bs, 2H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{37}N_3O_5$: 532,4 (MH^+).

1-metiletil3-([3,4-difluoro-5-([4-(metiloxi)fenil]metil) oxi) .fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (bs, 1H), 7,82-6,68 (m, 11H), 5,17 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{33}H_{32}F_2N_2O_5$: 575,4 (MH^+).

1-metiletil3-([3,4-difluoro-5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil) carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,64 (bs, 1H), 7,83-7,03 (m, 7H), 5,17 (m, 1H), 4,17 (bs, 2H), 4,07 (bs, 2H), 3,69 (bs, 4H), 2,82 (bs, 2H), 2,56 (bs, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,25 (d, J = 5,6 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{35}F_2N_3O_5$: 568,4 (MH^+).

1-metiletil3-([3,4-difluoro-5-[(2-piperidin-1-iletil)oxi]fenil) carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (bs, 1H), 7,83-7,00 (m, 7H), 5,17 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (bs, 2H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,55 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{32}H_{37}F_2N_3O_4$: 566,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-([4-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil) carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,72 (bs, 1H), 7,88-6,93 (m, 9H), 5,15 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (bs, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{37}N_3O_5$: 532,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-([4-[(2-piperidin-1-iletil)oxi]fenil) carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,89-6,93 (m, 9H), 5,14 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,13 (bs, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,50 (bs, 4H), 1,62 (m, 10H), 1,46 (m, 2H),
 5 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$: 530,4 (MH^+).

1-metiletil

3-[(4-{[2-

(dimetilamino)etil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,89-6,93 (m, 9H), 5,14 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,10 (bs, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$: 490,2 (MH^+).

1-metiletil-3-[(4-{[3-

(dimetilamino)propil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-

15 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,90-6,92 (m, 9H), 5,14 (m, 1H), 4,10 (bs, 2H), 4,06 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,25 (s, 5H), 1,97 (dt, $J = 6,4, 6,8$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para
 20 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$: 504,2 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-{[2-pirrolidin-1-iletil]oxi}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,89-6,93 (m, 9H), 5,14 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H),
 25 4,15 (bs, 2H), 2,92 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H); MS (EI) para
 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$: 516,2 (MH^+).

1-metiletil

1,1-dimetil-3-[(4-{[3-piperidin-1-

ilpropil]oxi}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

30 b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,90-6,92 (m, 9H), 5,14 (m, 1H), 4,10 (bs, 2H), 4,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,99 (dt, $J = 6,4, 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,59 (m,

4H), 1,44 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,40\text{ Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$: 544,2 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi] fenil} carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,72 (bs, 1H), 7,89-6,90 (m, 9H), 5,15 (m, 1H), 4,09 (bs, 2H), 4,07 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,99 (dt, $J = 6,2, 7,4\text{ Hz}$, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,00\text{ Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$: 546,2 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi] fenil} carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,42 (t, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 5,03 (sept, $J = 6,0\text{ Hz}$, 1H), 4,03 (t, $J = 6,0\text{ Hz}$, 2H), 3,97 (bs, 2H), 3,53 (bt, $J = 4,4\text{ Hz}$, 4H), 2,39 (bt, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 2,33 (bs, 4H), 1,86 (quint, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,15 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$: 546,3 (MH^+).

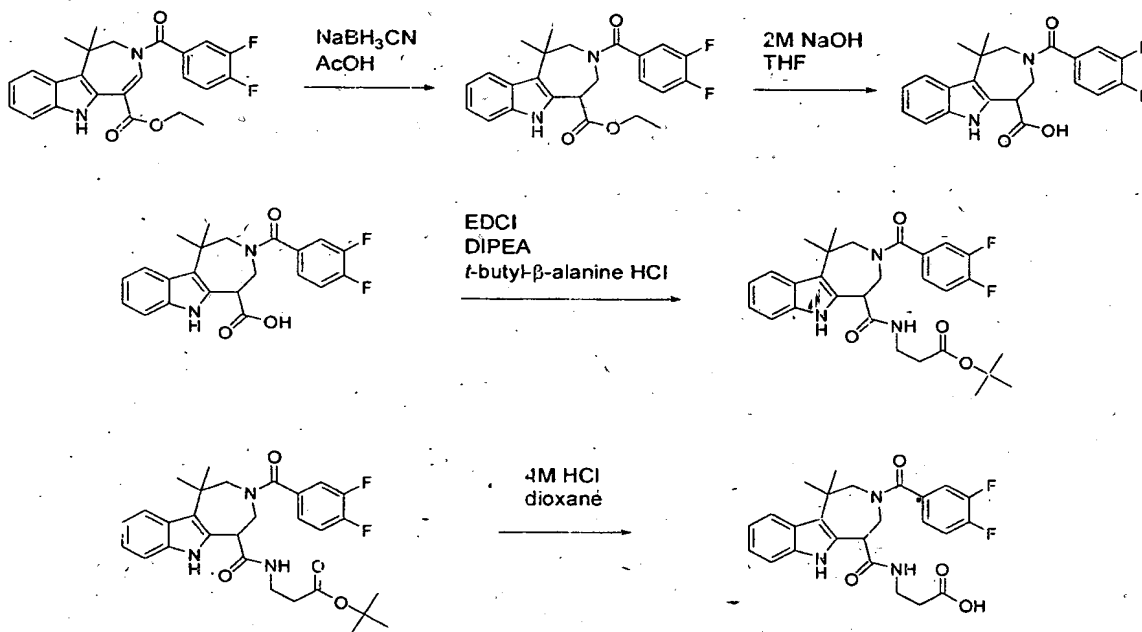
1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi] fenil} carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,41 (t, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 5,03 (sept, $J = 6,0\text{ Hz}$, 1H), 4,02 (t, $J = 6,0\text{ Hz}$, 2H), 3,97 (bs, 2H), 2,34 (bt, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 2,33 (bs, 4H), 1,84 (quint, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$: 544,3 (MH^+).

1-metiletil 3-[(3-[(3-(diethylamino)propil)oxi] fenil} carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$,

1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,03 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,96 (bs, 2H), 1,80 (bquint, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,22 (m, 4H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,91 (bt, $J = 6,8$ Hz); MS (EI) para $C_{32}H_{41}N_3O_4$: 532,3 (MH^+).

Exemplo 9

Preparação de ((3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,4,5,6-Hexaidroazepino[4,5-b]Indol-5-il)Carbonil)- β -Alanina:



Cianoboroidreto de sódio (0,137 g, 2,17 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (0,461 g, 1,09 mmol) em ácido acético glacial (10 mL) à temperatura ambiente, por cinco horas. Depois que a solução clareou, a reação foi extinta com 2M HCl até cessar a evolução gasosa, e então foi despejada sobre gelo. A pasta foi neutralizada para pH7 com 5M de hidróxido de amônio e a fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina, e depois foram

separadas e secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo, obtendo-se etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexaidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (0,460 g, rendimento 99%) na forma de uma
5 espuma branca.

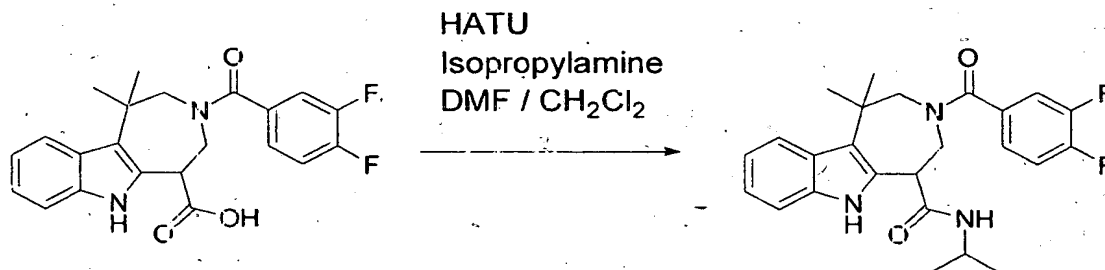
O resíduo bruto (0,460 g, 1,09 mmol) foi dissolvido em THF (5,0 mL) e uma solução 2M de NaOH (0,109 mL, 2,18 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas, ou até não restar qualquer material
10 inicial e, então, foi concentrada até um volume mínimo. A reação foi acidificada por adição, gota a gota, de 1M HCl até que se formasse um precipitado, o qual foi coletado por filtração a vácuo e secado, obtendo-se 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-
15 hexaidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico (0,399 g, rendimento 92%) na forma de um sólido quase branco.

Acrescentou-se EDCI (0,130 g, 0,678 mmol) a uma solução do ácido carboxílico (0,090 g, 0,226 mmol) e β -alanina t-butil éster hidrocloreto (0,082 g, 0,42 mmol) e
20 diisopropiletilamina (0,112 mL, 0,678 mmol) em THF anidro (1,0 mL) à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC em fase reversa (25 mM acetato de amônio: acetonitrilo, gradiente de 20% a 90%. O produto foi coletado e
25 liofilizado, obtendo-se 1,1-dimetiletil N-((3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexaidroazepino[4,5-b]indol-5-il)carbonil)- β -alaninato (60 mg, rendimento 51%), na forma de um sólido branco. O composto do título foi obtido tratando-se uma solução do
30 tert-butil éster (0,042 g, 0,080 mmol) em dioxano (1,0 mL) com 4M HCl em dioxano (0,5 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. O ácido correspondente foi concentrado a vácuo e precipitado do dioxano e éter etílico, produzindo o composto do título (0,010 g, rendimento 26%) na forma de um

sólido quase branco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,80 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,66 (bd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,92 (bs, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (bt, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,46 (bs, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 468,3 (MH^+).

Exemplo 10

Preparação de 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,4,5,6-Hexaidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxamido

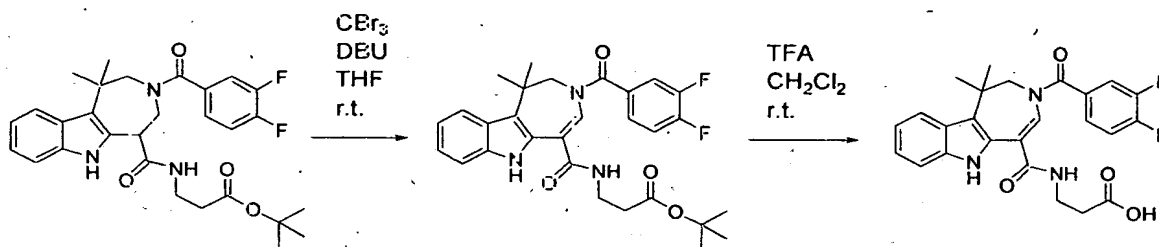


Adicionou-se HATU (0,338 g, 0,888 mmol) a uma solução de 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexaidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico (0,118 g, 0,291 mmol) e isopropilamina (200 μL , 2,37 mmol), em DMF anidro: CH_2Cl_2 na proporção de 1:1. O frasco de reação foi firmemente tampado e agitado à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A reação foi concentrada a vácuo e passada através de um "plug" curto de SiO_2 e o resíduo foi purificado por HPLC, em fase reversa, (25 mM de acetato de amônio: acetonitrilo, gradiente de 20 a 90%). O produto foi coletado e liofilizado, obtendo-se o composto do título (21 mg, rendimento 16%) na forma de um sólido branco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,79 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,66 (bd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (bt, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,46 (bs, 3H), 1,19 (bd, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,17 (bs, 3H), 1,11 (bd, $J = 6,0$ Hz, 3H); MS (EI) para

$C_{25}H_{27}F_2N_3O_2$: 440,2 (MH^+).

Exemplo 11

Preparação de N-({3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indol-5-il)Carbonil)- β -Alânina



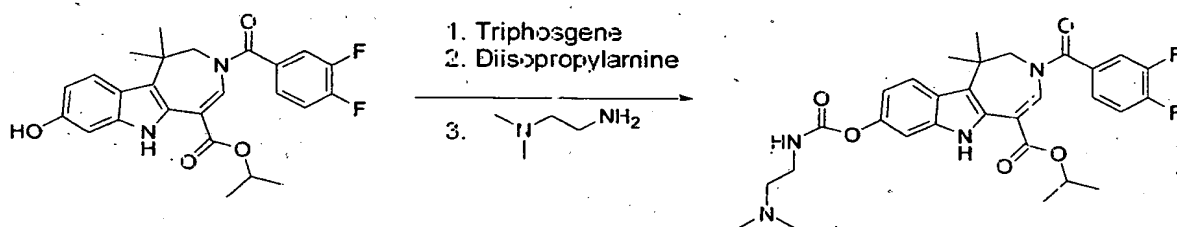
Adicionou-se DBU (57 μ L, 0,381 mmol) a uma solução de 1,1-dimetiletil N-({3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexaidroazepino[4,5-b]indol-5-il)carbonil)- β -alaninato (40 mg, 0.0761 mmol) e triclorobromometano (38 μ L 0,381 mmol) em THF anidro (1,0 mL), à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi concentrada a vácuo e purificada por HPLC em fase reversa (25 mM acetato de amônio: acetonitrilo, gradiente de 20 a 90%), obtendo-se 1,1-dimetiletil N-({3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indol-5-il)carbonil)- β -alaninato 22 mg, rendimento 55%) na forma de um sólido amarelo.

Ácido trifluoroacético (100 μ L) foi acrescentado a uma solução do tert-butil éster (0,022 g, 0,0420 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2,0 mL) à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e despejada em água (50 mL) e secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi redissolvido em uma quantidade mínima de CH_2Cl_2 e foi precipitado com hexanos, obtendo-se o composto do título (2 mg, rendimento 10%), na forma de um sólido amarelo: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,31 (s, 1H), 7,80 (bd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (bd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09

(t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (bs, 1H), 6,51 (bs, 1H), 4,03 (bs, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,60 (bs, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{23}F_2N_3O_4$: 468,1 (MH^+).

Exemplo 12

5 Preparação de 1-Metiletil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-8-[[([2-(Dimetilamino)Etil]amino)Carbonil)Oxi]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



Acrescentou-se trifosgeno a uma solução agitada de 1-
 10 metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-hidroxi-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino 4,5-b]indolo-5-carboxilato
 (100 mg, 0.23 mmol) e diisopropilamina (0.8 mL, 4.6 mmol)
 em diclorometano seco (10 mL) a 0°C, sob N_2 . A mistura
 resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h e
 15 foi adicionado N,N-dimetileno diamina (125 μ L, 1,15 mmol).
 Permitiu-se que a mistura aquecesse até a temperatura
 ambiente, de um dia para o outro. O solvente foi evaporado
 e foi diretamente aplicado à cromatografia líquida
 preparativa, obtendo-se o composto do título (56 mg,
 20 rendimento 43%) na forma de um sólido amarelo: ^1H NMR (400
 MHz, $CDCl_3$): δ 10,70 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, 1H),
 7,50 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (s, 1H),
 6,82 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br,
 2H), 3,64 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,60 (s,
 25 6H); 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{34}F_2N_4O_5$:
 569,48 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas
 análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos,
 foram preparados os seguintes compostos da presente

invenção:

1-metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(metilamino)carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 512,35 (MH^+).

10 1-metiletil 8-[[[3-(diethylamino)propil]amino]carbonil]oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,60 (br, 6H), 1,78 (br, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,20 (m, 9H), 1,02 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 611,56 (MH^+).

20 1-metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,00 (br, 4H), 2,00 (br, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 595,3 (MH^+).

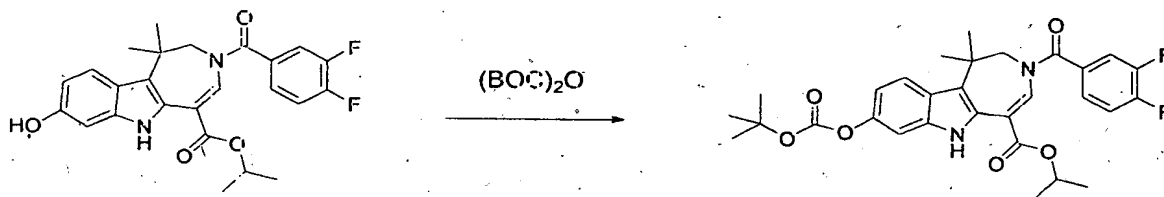
30 1-metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-[[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,10 (br, 4H), 1,70 (br, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 609,3 (MH^+).

1-metiletil 8-(((2-(diethylamino)etil)amino)carbonil)oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,58 (br, 2H), 2,90 (br, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,25 (br, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 567,52 (MH^+).

10

Exemplo 13

Preparação de 1-Metiletil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-8-(((1,1-Dimetiletil)oxi)Carbonil)oxi)-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato:

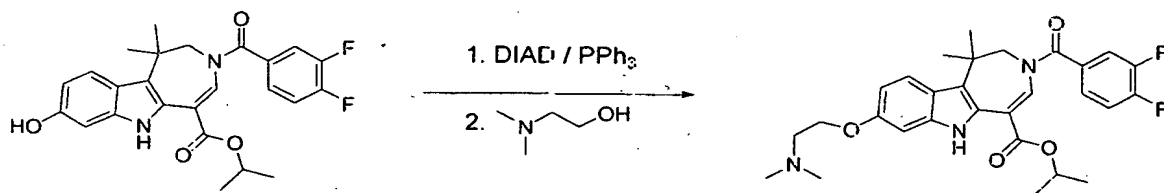


15 Anidrido Boc (76 mg, 0,36 mmol) foi acrescentado a uma solução agitada de 1-metiletil 13-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (102 mg, 0,23 mmol) em diclorometano seco (10 mL) à temperatura ambiente.

20 A mistura resultante foi agitada por 1,5 h e o solvente foi evaporado e foi aplicado diretamente a cromatografia líquida preparativa, fornecendo o composto do título (52 mg, rendimento 40%), na forma de um sólido amarelo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,60 (m, 9H), 1,24 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 555,20 (MH^+).

Exemplo 14

Preparação de 1-Metiletil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-
8-[[2-(Dimetilamino)Etil]oxi]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-
Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato:



- 5 Trifenilfosfina (889,3 mg), 0,34 mmol), dimetilamina
 etanol (34,3 µL, 0,34 mmol) e diisopropilazodicarboxilato
 (66 µL, 0,34 mmol) foram adicionados sucessivamente a uma
 solução agitada de 1-metiletil 3-[(3,4-
 difluorofenil)carbonil]8-hidroxi-1,1-dimetil 1,2,3,6-
 10 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (100 mg, 0,23
 mmol) em tolueno seco (10 mL) a 0°C sob N₂. Deixou-se
 aquecer até temperatura ambiente de um dia para o outro. O
 solvente foi evaporado e foi diretamente aplicado a
 cromatografia líquida preparativa, obtendo-se o composto do
 15 título (43,0 mg, rendimento 36%) na forma de um sólido
 amarelo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,50 (s, 1H), 7,74 (s,
 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d,
 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,20 (m,
 2H), 4,10 (br, 2H), 2,85 (br, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,60 (s,
 20 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para C₂₉H₃₃F₂N₃O₄: 526,42 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas
 análogas e/ou substituindo com reagentes alternativos,
 foram preparados os seguintes compostos da presente
 invenção:

- 25 1-metiletil3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[3-
 (dimetilamino) propil]oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400
 MHz, CDCl₃): δ 10,50 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H),
 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H),
 30 6,78 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,60 (m, 2H),

2,38 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,92 (br, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{35}F_2N_3O_4$: 540,44 (MH^+).

1-metiletil8-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

5 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,50 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,20 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H), 1,02 (t, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{37}F_2N_3O_4$: 554,45 (MH^+).

1-metiletil8-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-3-[(3,4-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,50 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,10 (br, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (m, 8H), 1,02 (t, 6H); MS (EI) para $C_{32}H_{39}F_2N_3O_4$: 568,48 (MH^+).

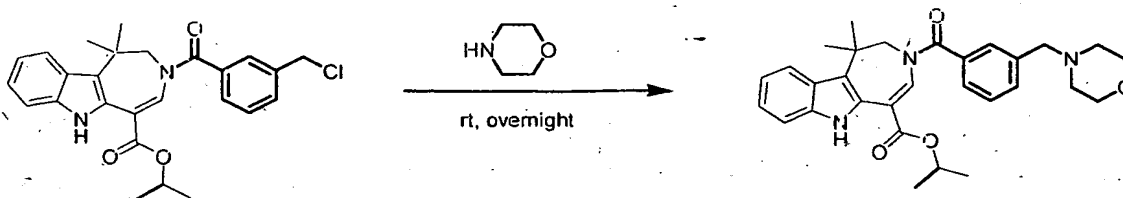
1-metiletil13-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-

20 dimetil-8-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,50 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,10 (br, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $C_{28}H_{30}F_2N_2O_5$: 513,45 (MH^+).

Exemplo 15

Preparação de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-[[3-(Morfolin-4-ilmetil) Fenil]Carbonil]-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

30



Morfolina (290 μ L, 3,32 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 2(1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-amina hidrocloreto (100 mg, 0,23 mmol) em acetonitrilo: diclorometano 5mL, na proporção 5:1) à temperatura ambiente. A reação foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diretamente aplicado a cromatografia líquida preparativa, obtendo-se o composto do título (41,5 mg, rendimento 36%), na forma de um sólido amarelo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$: 502,3 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos, os seguintes compostos da presente invenção foram preparados:

1-metiletil3-([3-[(dietilamino)metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 4H), 2,80 (br, 4H), 1,80 (br, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$: 488,84 (MH^+).

1-metiletil3-([2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_4$: 520,30 (MH^+).

1-metiletil3-([4-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,62

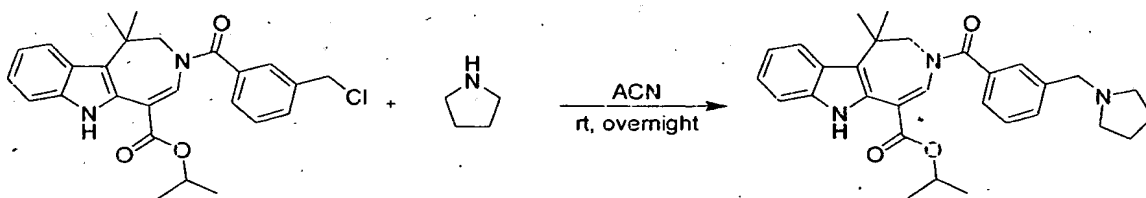
(s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{34}FN_3O_4$: 520,30 (MH⁺).

1-metiletil 3-([2-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil] carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (d, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{36}FN_3O_3$: 518,30 (MH⁺).

1-metiletil 3-([4-fluoro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil] carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,62 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (d, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{36}FN_3O_3$: 518,30 (MH⁺).

Exemplo 16

Preparação de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-([3-(Pirrolidín-1-ilmetil)Fenil]Carbonil)-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato:



1-metiletil 3-([3-(clorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (60,0 mg, 0,133 mmol) foi dissolvido em 2 mL de ACN. Acrescentou-se pirrolidina (142 mg, 2,00 mmol) à solução, que foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A

amostra foi purificada por cromatografia líquida preparativa usando-se um gradiente de 20% a 55% de ACN/H₂O com 0,05% TFA por 8 minutos. As frações desejadas foram combinadas e transformadas em básicas por NaHCO₃ saturado e
 5 diluídas com acetato etílico. A camada orgânica foi extraída com água e salmoura, e então secada sobre Na₂SO₃ e filtrada. A solução amarela foi reduzida até ficar seca e liofilizada durante a noite em ACN/H₂O para formar o pó amarelo brilhante (25,9 mg, rendimento 40%) do composto do
 10 título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,71 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (sept., J = 6,4, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,75 (br s, 2H), 2,57 (br s, 4H), 1,84 (br s, 4H),
 15 1,64 (s, 6H), 1,18 (s, 3H) 1,17 (s, 3H); MS (EI) para C₃₀H₃₆N₃O₃, 486,2 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos, os seguintes compostos da presente invenção foram preparados:

20 1-metiletil 1,1-dimetil-β-([3-(piperidin-1-ilmetil)fenil] carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,72 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 1H),
 25 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,09 (sept., J = 6,0, 1H), 4,07 (br s, 2H), 3,56 (br s, 2H), 2,41 (br s, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,43 (br s, 4H), 1,26 (s, 2H), 1,17 (s, 3H) 1,16 (s, 3H); MS (EI) para C₃₁H₃₈N₃O₃, 500,2 (MH⁺).

30 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] fenil] carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (sept., J =

6,0, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 2,53 (br s, 8H), 2,36 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (s, 3H) 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $C_{31}H_{39}N_4O_3$, 515,3 (MH^+).

1-metiletil 3-((3-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil) carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,10 (sept., $J = 6,4$, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,51 (br s, 8H), 2,43 (q, $J = 7,2$, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,2$, 3H); MS (EI) para $C_{32}H_{41}N_4O_3$, 529,3 (MH^+).

1-metiletil 3-((3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]fenil) carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,13 (sept., $J = 6,4$, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,59 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,07 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $C_{32}H_{39}N_4O_4$, 543,2 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,11 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $C_{31}H_{39}N_4O_5S$: 579,4 (MH^+).

1-metiletil 3-([3-(azepan-1-ilmetil)fenil]carbonil)-
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 8,02
 (br s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73
 5 (br s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20
 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,30 (s,
 2H), 5,13 (m, 1H), 4,21 (br m, 4H), 3,52 (br s, 2H), 2,82
 (br s, 2H), 2,02 (br s, 2H), 1,80 (br s, 2H), 1,64 (s, 3H),
 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$: 514,3
 10 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-[(4-metil-1,4-diazepan-
 1-il)metil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69
 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (s,
 15 1H), 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H),
 7,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,31
 (s, 2H), 5,11 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H),
 3,70 (s, 2H), 2,94 (br s, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,72 (t, J
 = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (s, 6H),
 20 1,13 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_3$: 529,4
 (MH^+).

1-metiletil 3-([3-[(4-[(1,1-dimetiletil)oxil]carbonil)
 piperazin-1-il)metil]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400
 25 MHz, CDCl_3): δ 10,71 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),
 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 3H),
 7,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,10
 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,40
 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,45 (s,
 30 9H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5$:
 601,4 (MH^+).

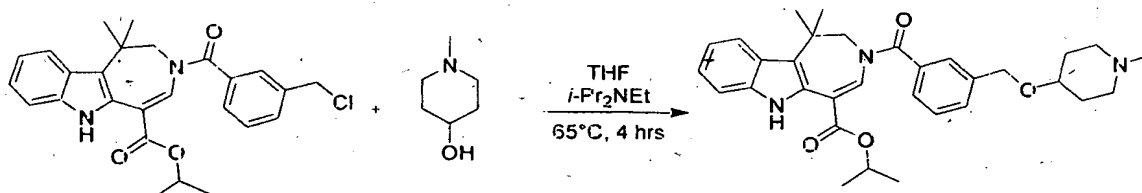
1-metiletil 3-([3-(azocan-1-ilmetil)fenil]carbonil)-
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,71 (s, 1H), 7,83

(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,10 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (s, 2H), 1,51 (s, 8H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $C_{34}H_{43}N_4O_4$: 528,3 (MH⁺).

1-metiletil 3-({3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,68 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,64 (br m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (m, 6H); MS (EI) para $C_{33}H_{42}N_3O_3$: 557,3 (MH⁺).

Exemplo 17

Preparação de: 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-[(3-[(1-Metilpiperidin-4-il)Oxi]Metil}fenil)Carbonil]-1,2,3,6-Tetraidrozepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

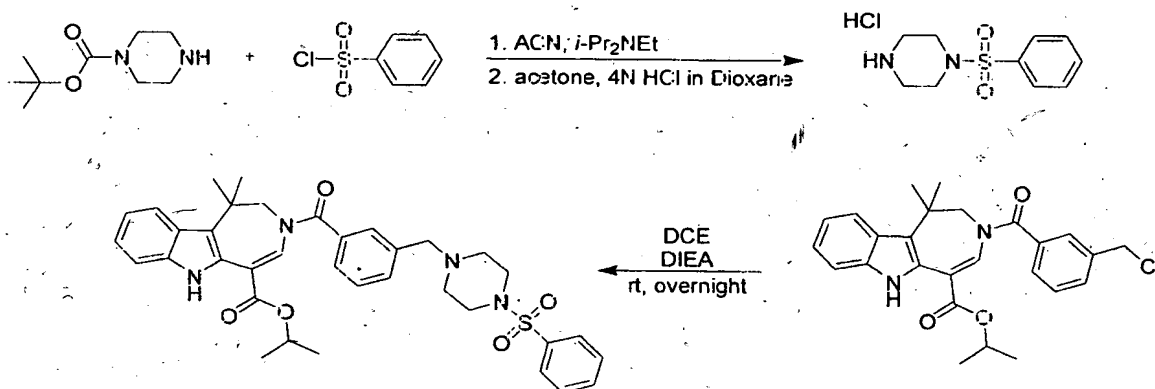


1-metiletil 3-[(3-(clorometil)fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (30,0 mg, 0,0666 mmol) foi dissolvido em 2 mL de THF. N,N'-diisopropiletilamina (194 mg, 0,150 mmol) e 4-hidroxi-N-metilpiperidina (115 mg, 0,998 mmol) foram acrescentados à solução em agitação. A reação de mistura foi aquecida até 65°C e agitada por 4 horas. A amostra foi purificada por cromatografia líquida preparativa usando um gradiente de 20% a 55% de ACN/H₂O com 0,05% TFA por 8 minutos. As frações desejadas foram combinadas e transformadas em básicas por NaHCO₃ saturado e diluídas com acetato etílico.

A camada orgânica foi extraída com água e salmoura, e então foi secada sobre Na_2SO_3 e filtrada. A solução amarela foi reduzida até ficar seca e liofilizada durante a noite em ACN/ H_2O para formar o pó amarelo (10,5 mg, rendimento: 30%) do composto do título: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,64 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,70 (br s, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,21 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$, 530,3 (MH^+).

Exemplo 18

Preparação de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-[(3-{[4-(Fenilsulfonil) Piperazin-1-il]Metil}fenil)Carbonil]-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxylato



Dissolveu-se piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (1,00 g, 5,37 mmol) em 10 mL de ACN. N' -diisopropiletilamina (2,08 g, 16,1 mmol) e benzenosulfonil cloreto (948 mg, 5,37 mmol) foram adicionados à solução, e agitou-se por 1 hora. Quando a TLC indicou o desaparecimento completo do sulfonil cloreto, a solução foi evaporada até ficar seca. O pó branco foi dissolvido em 20 mL de acetona e diluído com 20 mL de 4N HCl em dioxano. 20 minutos mais tarde o precipitado branco de N -fenilsulfonilpiperazina hidrocloreto que se formou foi filtrado e lavado com acetona fria.

1-metiletil 3-[(3-(clorometil)fenil)carbonil]-1,1-

dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (80.0 mg, 0.177 mmol) foi dissolvido em 4 mL DCE. N,N'-diisopropiletilamina (344 mg, 2,66 mmol) e N-fenilsulfonilpiperazina hidrocloreto (699 mg, 2,66 mmol) foram acrescentados à solução em agitação. Permitiu-se que a mistura reagisse à temperatura ambiente durante a noite. A amostra foi filtrada através de um filtro Millipore Millex-GN, e então foi purificada por cromatografia líquida preparativa usando um gradiente de 50% a 100% de ACH/H₂O com 0,05% de TFA por 8 minutos. As frações desejadas foram combinadas e tornadas básicas por NaHCO₃ saturado, e diluídas com acetato etílico. A camada orgânica foi extraída com água e salmoura e, então, foi secada sobre Na₂SO₃ e filtrada. A solução amarela foi reduzida até ficar seca e liofilizada durante a noite em ACN/H₂O para formar o pó amarelo (114 mg, rendimento: 38%) do composto do título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (m, 4H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,51 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para C₃₆H₄₁N₄O₅S: 641,3 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos, foram preparados os seguintes compostos da presente invenção:

1-metiletil, 3-{{[3-({4-[(4-fluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il)metil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,99 (br s,

4H), 2,51 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); MS (EI) para $C_{36}H_{40}FN_4O_5S$: 659,3 (MH^+).

1-metiletil 3-[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

5 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,12 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,17 (br s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,27 (br s, 4H), 2,88 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $C_{32}H_{41}N_4O_5S$: 593,3 (MH^+).

1-metiletil 3-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil} fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-

15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,63 (d, $J = 14,4$ Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 23,6$ Hz, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,98 (s, 2H), 0,75 (s, 2H); MS (EI) para $C_{34}H_{41}N_4O_4$: 564,4 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-

25 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,70 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,60 (br s, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,76 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,41 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); MS (EI) para $C_{34}H_{43}N_4O_4$: 571,4 (MH^+).

1-metiletil

1,1-dimetil-3-[[3-[[4-

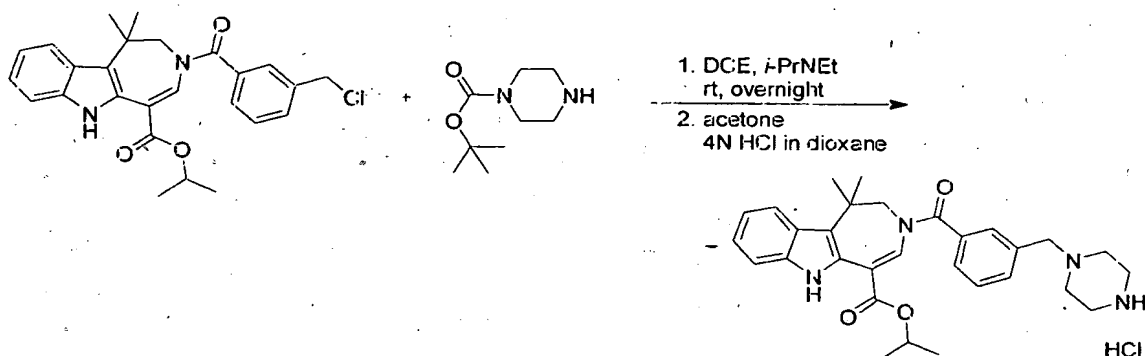
(fenilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-

1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (m, 7H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 2,37 (br s, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$: 605,4 (MH^+).

10

Exemplo 19

Preparação de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-[[3-(Piperazin-1-ilmetil)Fenil]carbonil]-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



15

1-metiletil 3-[[3-(clorometil)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato (30,0 mg, 0,1774 mmol) foi dissolvido em 3 mL DCE. N,N'-diisopropiletilamina (344 mg, 2,6610 mmol) e Piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (496 mg, 2,66 mmol) foram acrescentados e a mistura foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. Quando a TLC indicou que não havia mais material inicial presente, a amostra foi evaporada até ficar seca e dissolvida em 20 mL de acetona. 20 mL de 4N HCl em dioxano foram acrescentados à solução em agitação e permitiu-se que a solução reagisse por 2 horas, à temperatura ambiente. O precipitado amarelo claro foi filtrado e lavado com acetona fria, produzindo 100,1 mg (rendimento: 98%) do composto do título: ^1H NMR (400 MHz,

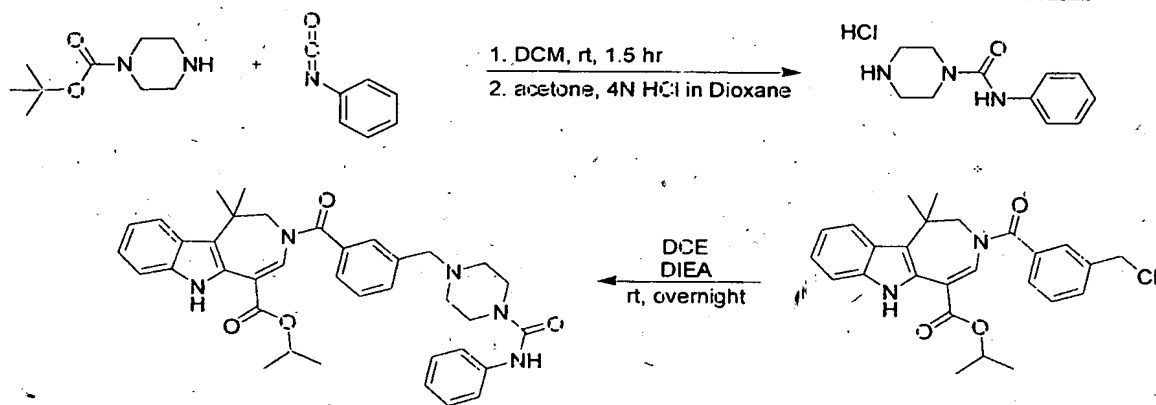
20

25

CDCl₃): δ 9,30 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (EI) para C₃₀H₃₇N₄O₃: 501,2 (MH⁺).

Exemplo 20

Preparação de 1-Metiletil 1,1-Dimetil-3-{[3-({4-[(Fenilamino)Carbonil]Piperazin-1-il}Metil)Fenil]Carbonil}-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-*b*]Indolo-5-Carboxilato



Dissolveu-se piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (2,00 g, 10,7 mmol) em 10 mL de DCM. Fenilisocianato (1,66 g, 14,0 mmol) foi acrescentado e a reação foi agitada por 1,5 h. Quando o LCMS indicou a massa desejada, a solução foi diluída com 50 mL de acetato etílico e extraída com 2 x 50 mL de água e 1 x 50 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₃ e filtrada. A amostra foi evaporada até um óleo incolor, que foi diluído em 20 mL de acetona e 20 mL de 4N HCl em dioxano. 30 minutos depois, o precipitado branco de piperazina-1-ácido carboxílico fenilamino hidrocloreto que se formou foi filtrado e lavado com acetona fria.

1-metiletil 3-{[3-(clorometil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato (100 mg, 0,221 mmol) foi dissolvido em 3 mL DCE. N,N'-diisopropiletilamina (360 mg, 6,65 mmol) e piperazina-1-ácido carboxílico fenilamino hidrocloreto (804 mg, 3,32

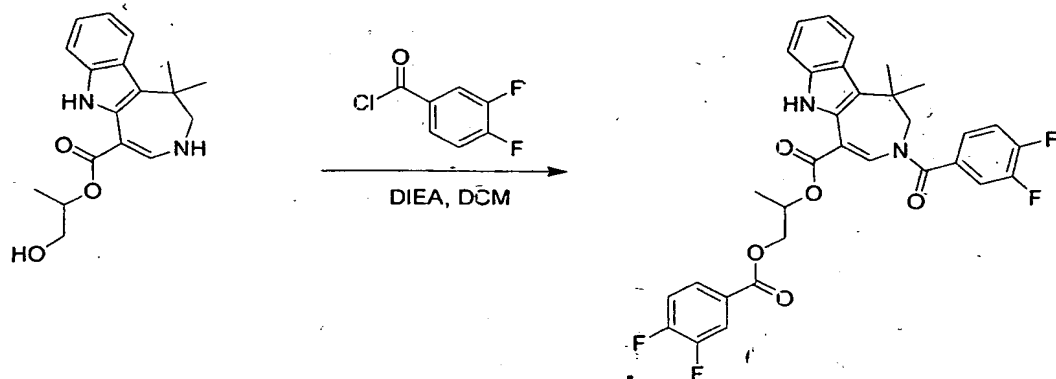
mmol) foram acrescentados à solução. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A amostra foi filtrada através de um filtro Millipore Millex-GN e então foi purificada por cromatografia líquida preparativa usando um gradiente de 20% a 80% de ACN/H₂O com 0,05% de TFA por 15 minutos. As frações desejadas foram combinadas e transformadas em básicas por NaHCO₃ saturado e foram diluídas com acetato etílico. A camada orgânica foi extraída com água e salmoura, e então secada sobre Na₂SO₃ e filtrada. A solução amarela foi reduzida até ficar seca e liofilizada durante a noite em ACN/H₂O, produzindo o pó amarelo (137,3 mg, rendimento: 28%) do composto do título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 5,11 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 3,51 (br s, 4H), 2,53 (br s, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); MS (EI) para C₃₇H₄₁N₅O₄: 620,4 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos, os seguintes compostos da presente invenção foram preparados:

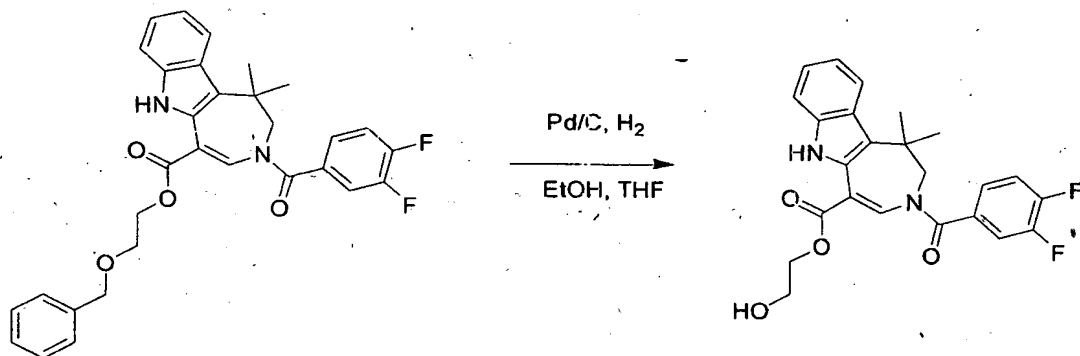
1-metiletil 3-{[3-({4-[(etilamino)carbonil]piperazin-1-il}metil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,11 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); MS (EI) para C₃₃H₄₁N₅O₄: 572,4 (MH⁺).

Exemplo 24

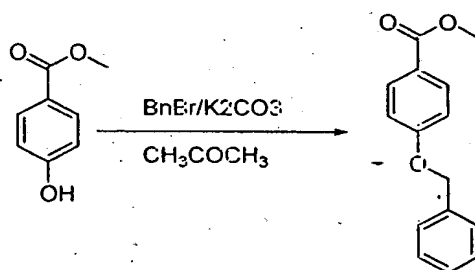
Preparação de 2-{[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]oxi}-1-Metiletil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

Exemplo 25

Preparação de 2-Hidroxietil 3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato

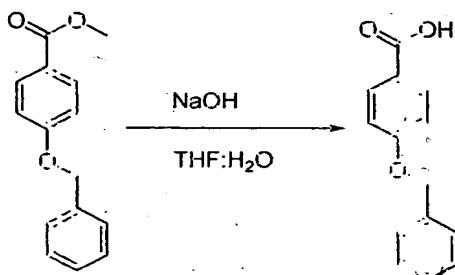
Exemplo 26

Preparação de (E)-Isopropil 1,1-Dimetil-3-(4-(3-Morfolino Propoxi)Benzoil)-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



A uma solução de metil 4-hidroxibenzoato (5 g; 32,86 mmol) em acetona (50 mL), foram adicionados brometo de benzil (5,63 g, 32,86 mmol) e carbonato de potássio (9,06 g, 65,72 mmol). A mistura de reação foi aquecida até refluxo durante a noite, com agitação. Após 12 h a reação foi concentrada em um evaporador rotativo. O resíduo foi

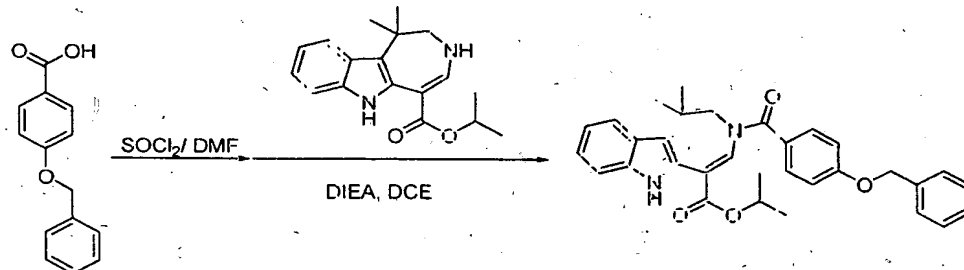
dissolvido em acetato etílico e lavado com água. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados, obtendo-se 7,29 g do produto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,01-6,98 (m, 9H), 5,12 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).



5

A uma solução de metil 4-(benziloxi)benzoato (7,29 g, 30,09 mmol) em THF foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (12,0 g, 30,0 mmol/50 mL). A mistura de reação foi aquecida a 64°C por 4 horas. Após conclusão da reação (conforme monitoramento por LC/MS), a mistura de reação foi neutralizada com 3N HCl aquoso. O produto (6,79 g) foi coletado por filtração.

10

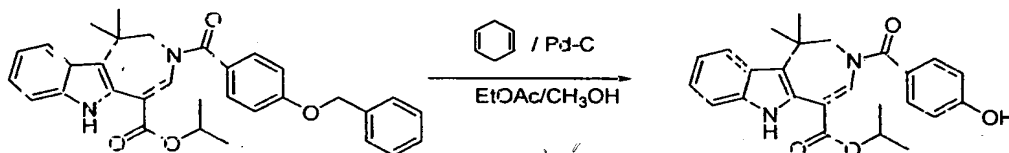


Em um frasco de fundo redondo contendo cloreto de tionil (15 mL) adicionou-se 4-(benziloxi)ácido benzóico (1,44 g, 6,3 mmol) à temperatura ambiente. Então a mistura de reação foi aquecida até refluxo por 2 horas. Após a remoção do excesso de cloreto de tionil em um evaporador rotativo, o resíduo foi adicionado a uma solução de (E)-isopropil 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]Indolo-5-carboxilato (preparação em larga escala no documento DC) em DCE (30 mL) e 2 equivalentes de diisopropietil amina foram acrescentados à mistura de reação acima. A mistura de reação foi então agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após "work-up" aquoso, o

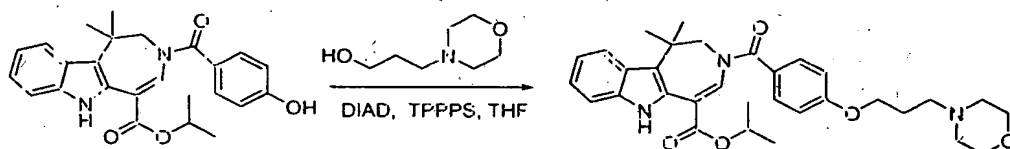
20

25

produto (1,4 g) foi isolado por purificação usando cromatografia de coluna em gel de sílica com 10% acetato/hexano como eluente: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (bs, 1H), 7,89-6,90 (m, 13H), 5,13 (m, 3H), 4,09 (bs, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,00\text{Hz}$, 6H).



A uma solução de 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(fenilmetil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato (0,24 g, 0,47 mmol) foram acrescentados 1,4-ciclohexadieno (0,378 g, 472 mmol) e $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (120 mg) em um tubo selado. A mistura de reação foi aquecida a 64°C por 12 horas. A mistura de reação foi filtrada e o solvente foi evaporado, obtendo-se o produto bruto desejado (0,180 g, rendimento: 91%). O material foi usado na reação subsequente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,71 (bs, 1H), 7,83-6,99 (m, 9H), 5,92 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,20 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H).

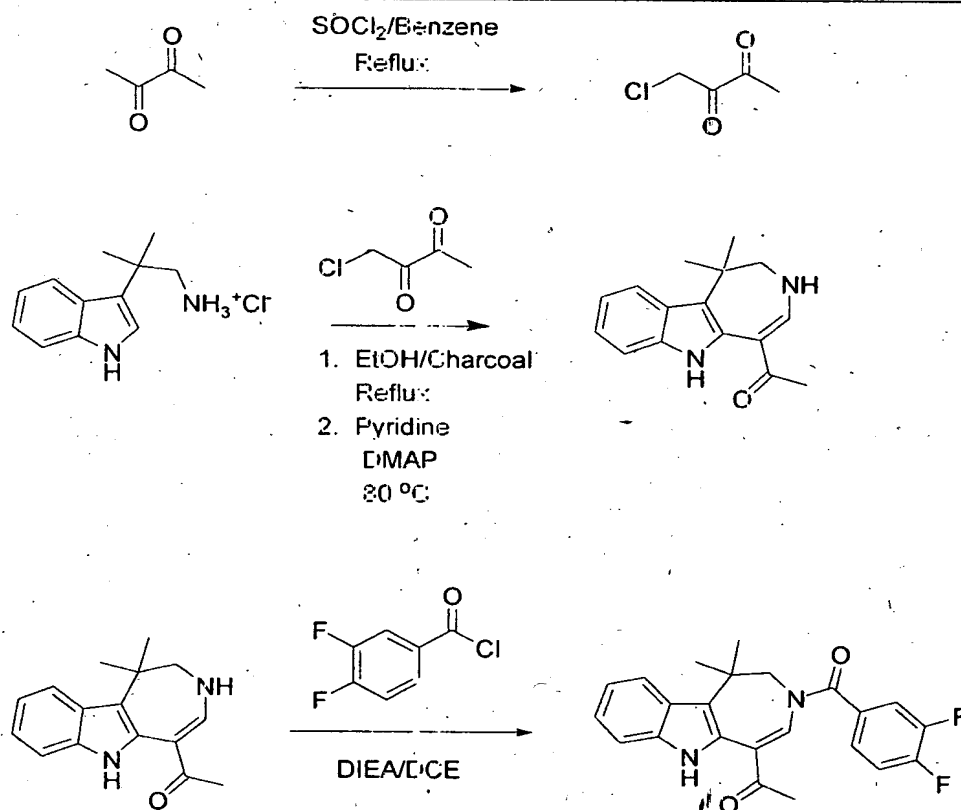


A solução de 1-metiletil 3-[(4-hidroxifenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato (90 mg, 0,215 mmol) em THF (5 mL) foram adicionados 3-morfolinopropanol (62 mg, 0,43 mmol), diisopropil azodicarboxilato (87 mg, 0,43 mmol) e trifenilfosfino poliestireno (90 mg, 0,43 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após filtração, o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O material bruto foi purificado por cromatografia líquida preparativa, usando um gradiente de 10% a 90% de $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ com 0,05% TFA por 11 minutos. As

frações desejadas foram combinadas e neutralizadas por divisão entre NaHCO_3 e acetato etílico. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e filtrada. A concentração em um evaporador rotativo forneceu o produto desejado (52 mg, rendimento: 44%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,72 (bs, 1H), 7,89-6,90 (m, 9H), 5,15 (m, 1H), 4,09 (bs, 2H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,99 (dt, $J = 6,2, 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,22 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$: 546,2 (MH⁺).

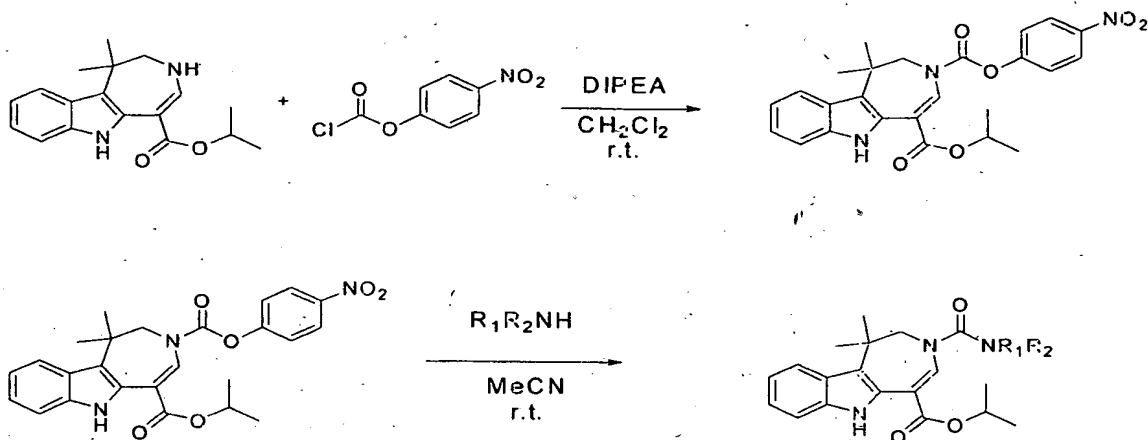
Exemplo 27

Preparação de 1-(3-[(3,4-Difluorofenil)Carbonil]-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidrozepino[4,5-b]Indol-5-il)Etanona



Exemplo 28

Preparação de 1-Metiletil3-([(3-(Dimetilamino)Propil]amino) Carbonil)-1,1-Dimetil-1,2,3,6-Tetraidrozepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



5 *p*-Nitrofenil cloroformato (0.658 g, 3,26 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 1-metiletil 1,1-dimetil-1,2.3.6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato (0,927 g, 3,11 mmol) e diisopropiletilamina (1,03 mL, 6,22 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (10 mL), à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado em SiO₂ (10% acetato etílico:hexanos), obtendo-se 5-(1-metiletil)3-(4-nitrofenil) 1,1-dimetil-1,6-
 10 diidroazepino[4,5-*b*]indolo-3,5(2H)-dicarboxilato (1,24 g, rendimento: 86%) na forma de um sólido amarelo claro. Uma solução de 5-(1-metiletil) 3(4-nitrofenil 1,1-dimetil-1,6-diidroazepino [4,5-*b*]indolo-3,5(2H)-dicarboxilato (0,101 g, 0,218 mmol) e *N,N'*-dimetilpropanodiamina (110 µL, 0872
 15 mmol) em acetonitrilo anidro (1.0 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após uma hora ou desaparecimento do material inicial, a reação foi concentrada a vácuo e purificada por HPLC em fase reversa (25 mM acetato de amônio:acetonitrilo, gradiente de 20 a
 20 90%). O produto foi coletado e liofilizado, obtendo-se o composto do título (82 mg, 89% de rendimento) na forma de um sólido amarelo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,12 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 5,12 (sept. *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H),

1,61 (quint. $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,44 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{24}H_{34}N_4O_3$: 427,3 (MH^+).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas e/ou substituindo com reagentes alternativos, os seguintes compostos da presente invenção foram preparados:

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-*b*]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (bs, 1H), 7,74-6,93 (m, 5H), 5,13 (m, 1H), 3,98 (bs, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{24}H_{31}N_3O_3$: 410,1 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino) carbonil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,04 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,14 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,47 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{37}N_5O_3$: 516,3 (MH^+).

1-metiletil 3-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,12 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,33 (bs, 2H), 1,45 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{23}H_{32}N_4O_3$: 413,3 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(3-morfolin-4-ilpropil)amino]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-*b*]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,12 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,74 (bs, 2H), 3,55

(bs, 4H), 3,19 (m, 3H), 2,31 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 1,44 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{36}N_4O_4$: 469,3 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[[2-morfolin-4-iletetil)amino]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (bt, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,13 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,73 (bs, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,43 (m, 6H), 1,45 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{34}N_4O_4$: 455,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[(propilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,93 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,73 (bs, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,44 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); MS (EI) para $C_{22}H_{29}N_3O_3$: 384,4 (MH^+).

1-metiletil3-([2-(dietilamino)etil](etil)amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,14 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,70 (bs, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,55 (bt, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,43 (q, $J = 6,8$ Hz, 4H), 1,43 (bs, 6H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{27}H_{40}N_4O_3$: 469,2 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$

Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (bs, 2H), 3,64 (bd, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,95 (bt, $J = 12,4$ Hz, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 1,68 (bs, 4H), 1,43 (bs, 6H), 1,39 (m, 2H),
 5 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_4O_3$: 479,4 (MH⁺).

1-metiletil1,1-dimetil-3-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400
 10 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dt, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 6,94 (dt, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 5,13 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,70 (bs, 2H), 3,26 (bs, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,34 (bs, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,78 (bt, $J =$
 15 11,6 Hz, 2H), 1,61 (bd, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,43 (bs, 6H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,06 (m, 3H); MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_5O_3$: 522,5 (MH⁺).

1-metiletil3-([4-(dietilamino)piperidin-1-il]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85
 20 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 5,14 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (bd, $J = 11,6$ Hz, 4H), 3,26 (bs, 4H), 2,84 (bt, $J = 11,6$ Hz,
 25 4H), 2,68 (m, 2H), 2,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,69 (bd, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,43 (bs, 6H), 1,38 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{28}H_{40}N_4O_3$: 481,3 (MH⁺).

1-metiletil1,1-dimetil-3-([4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)piperazin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400
 30 MHz, DMSO- d_6): δ 10,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,13 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H),

3,71 (bs, 2H), 3,52-3,19 (m, 14H), 3,14 (bs, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (bs, 6H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_5O_4$: 522,3 (MH^+),

1-metiletil 3-([4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,63 (bs, 2H), 3,24 (bs, 4H), 2,46-2,32 (m, 12H), 1,40 (bs, 6H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{43}N_5O_3$: 510,3 (MH^+).

1-metiletil 3-([3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,91 (bs, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,43 (m, 7H), 1,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{36}N_4O_3$: 453,3 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,14 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,72 (bs, 2H), 3,68 (bs, 2H), 3,40 (bs, 2H), 2,85 (m, 3), 2,45 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,42 (bs, 6H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_5O_3$: 508,3 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69

(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,93 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,71 (bs, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 1,42 (bs, 6H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{23}H_{29}N_3O_4$: 412,2 (MH^+).

1-metiletil3-((3-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,10 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,87 (bs, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,96 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,11 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{38}N_4O_3$: 467,3 (MH^+).

1-metiletil3-((3S)-3-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,09 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,07 (m, 6H), 1,71 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,11 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{38}N_4O_3$: 467,3 (MH^+).

1-metiletil3-((3R)-3-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,10 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,88 (bs, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,99 (m, 7H), 1,73 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s,

3H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,09 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{38}N_4O_3$: 467,3 (MH^+).

1-metiletill,1-dimetil-3-([3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-

5 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,2$, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dt, $J = 8,0$, 1,2 Hz, 1H), 5,09 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,80-3,57 (m, 4H), 3,26 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29-2,03 (m, 6H), 1,68 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,09 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{40}N_4O_4$: 509,4 (MH^+).

1-metiletill3-([3-([3-(dimetilamino)propil]oxi)metil]piperidin-1-il]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

15 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,22 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,52 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,44 (dd, $J = 13,6$, 5,6 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{44}N_4O_4$: 525,3 (MH^+).

25 1-metiletill,1-dimetil-3-([(3R)-3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-

tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,10 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,88 (bs, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32

(d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,10 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{40}N_4O_4$: 509,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[[3-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]-1,2,3,6-

5 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,10 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,86-3,61 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 10 2H), 2,02 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,17 (m, 4H); MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_3$: 507,5 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[[4-(fenilmetil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-

15 b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,11 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,72 (bs, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,54 (m, 20 2H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{31}H_{38}N_4O_3$: 515,4 (MH^+).

1-metiletil3-[(3'R)-1,3'-bipiperidin-1'-ilcarbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 25 7,71 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,13 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,91 (bs, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,41 (m, 4H), 1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (m, 3H), 1,32 (d, 30 $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{40}N_4O_3$: 493,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-

1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,81 (bs, 1H), 7,74-6,92 (m, 5H), 5,08 (m, 1H), 3,67 (bs, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,29 (s,

4H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,32(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 410,1 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

5 carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (bs, 1H), 7,75-6,93 (m, 5H), 5,13 (m, 1H), 3,71 (bs, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,27 (bs, 4H), 2,32 (bs, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,34(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 425,4 (MH^+).

10 1-metiletil3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (bs, 1H), 7,74-6,93 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 3,69 (bs, 2H), 3,25 (bs, 4H), 2,36 (bs, 4H), 2,32 (bs, 4H), 2,30 (q, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,31(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H), 0,955 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$: 439,4 (MH^+).

1-metiletil1,1-dimetil-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (bs, 1H), 7,73-6,92 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 3,69 (bs, 2H), 3,16 (bs, 4H), 2,67 (bs, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,31(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$: 425,4 (MH^+).

1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

25 carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,84 (bs, 1H), 7,75-6,92 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 3,69 (bs, 2H), 3,23 (bs, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (bs, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,31(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H), 0,92 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$: 453,4 (MH^+).

30 1-metiletil1,1-dimetil-3-[(4-propilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (bs, 1H), 7,73-6,92 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,25 (bs, 4H), 2,35 (bs, 4H), 2,20 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H), 1,41 (s, 6H),

1,38 (m, 2H), 1,31(d, J = 6,4Hz, 6H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (EI) para $C_{26}H_{36}N_4O_3$: 453,2 (MH^+).

1-metiletil 9-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

5 carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,96 (bs, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52-6,37 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,27 (bs, 4H), 2,37 (bs, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31(d, J = 6,4Hz, 6H); MS (EI) para $C_{24}H_{31}FN_4O_3$: 443,4 (MH^+).

10 1-Metiletil-3-(azepan-1-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,74 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,43 (m, 4H), 1,79 (s, 4H), 1,62 (s, 4H), 1,58
15 (s, 6H), 1,38 (d, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{33}N_3O_3$: 424,2 (MH^+).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabíciclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,36 (d, 1H),
20 7,15 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,28 (bs, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,53 (d, J = 15,64 Hz, 6H), 1,36 (t, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_4O_3$: 437,3 (MH^+).

1-Metiletil-1,1-dimetil-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,68 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,72 (s, 2H),
25 2,47 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,36 (d, 6H); MS (EI) para $C_{25}H_{34}N_4O_3$: 439,2 (MH^+).

1-Metiletil-3-[(ciclopentilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d,

1H), 7,35 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,38 (d, 6H); MS (EI) para $C_{24}H_{31}N_3O_3$: 410,3 (MH^+).

5 1-Metiletil 3-[(ciclohexilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,69 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,79 (bs, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,21 (m, 4H); MS (EI) para $C_{25}H_{33}N_3O_3$: 424,4 (MH^+).

15 1-Metiletil 3-[(cicloheptilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (bs, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,55 (d, 6H), 1,53 (m, 6H), 1,38 (d, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{35}N_3O_3$: 438,4 (MH^+).

20 1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[[[fenilmetil)amino]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 5,48$ Hz, 2H), 3,86 (bs, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,36 (d, $J = 6,26$ Hz, 6H); MS (EI) para $C_{26}H_{29}N_3O_3$: 432,4 (MH^+).

30 1-Metiletil 3-[(diethylamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,73 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,26 (q, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (d, $J = 6,41$ Hz, 6H), 1,18 (t, 6H); MS (EI) para $C_{23}H_{31}N_3O_3$: 398,2 (MH^+).

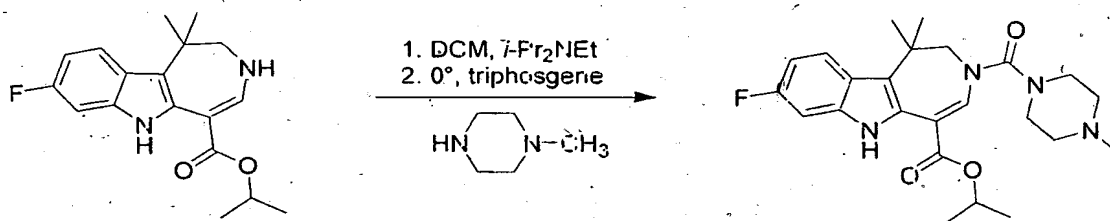
1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(3S)-piperidin-3-ilamino]carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,74 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,31 (bs, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,81 (bs, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (d, 6H), 1,37 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 425,2 (MH^+).

1-Metiletil 1,1-dimetil-3-[(piperidin-3-ilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,74 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,31 (bs, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,81 (bs, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (d, 6H), 1,37 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 425,3 (MH^+).

Exemplo 29

Preparação de 1-Metiletil 8-Fluoro-1,1-Dimetil-3-[(4-Metilpiperazin-1-il)Carbonil]-1,2,3,6-Tetraidroazepino[4,5-b]Indolo-5-Carboxilato



8-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-ácido carboxílico tert-butil éster (100 mg, 0,316 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM seco. Acrescentou-se N,N'-diisopropiletilamina (77,9 mg, 0,603 mmol) e a solução foi levada a 0°C sob N_2 . Acrescentou-se trifosgeno (165 mg, 0,556 mmol) lentamente e a mistura foi agitada por 1,5 h a 0°C . Adicionou-se N-metilpiperazina (158 mg, 1,58 mmol); a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Quando a TLC indicou que o material inicial não estava mais presente, a amostra foi purificada por cromatografia líquida preparativa usando um

gradiente de 40% a 100% de ACN/H₂O com 0,05% TFA por 10 minutos. As frações desejadas foram combinadas e transformadas em básicas por NaHCO₃ e diluídas com acetato etílico. A camada orgânica foi extraída com água e salmoura e então foram secadas sobre Na₂SO₃ e filtradas. A solução amarela foi reduzida até a secagem e liofilizada durante a noite em ACN/H₂O, formando o pó amarelo brilhante (26,5 mg, rendimento de 19%) do composto do título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,73 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (sept., J = 6,4, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₃₂FN₄O₃, 443,2 (MH⁺).

Usando as mesmas técnicas sintéticas ou técnicas análogas, e/ou substituindo com reagentes alternativos, foram preparados os seguintes compostos da presente invenção:

1-metiletil 3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-8-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (sept., J = 6,4, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,11 (q, J = 6,8, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,2, 3H); MS (EI) para C₂₅H₃₄FN₄O₃, 457,1 (MH⁺).

Todos os compostos acima podem ser convertidos para sais farmacologicamente aceitáveis, tais como sais HCl, dissolvendo-se o composto em um solvente adequado como dioxano ou metanol e adicionando-se em seguida HCl anidro em dioxano. O produto pode ser isolado por filtração, ou concentração da solução ou mistura até secagem.

Exemplo 30

Ensaio de Transferência de Energia por Ressonância de Fluorescência Resolvida no Tempo (TR-FRET)

O ensaio TR-FRET foi realizado incubando-se 8 nM de GST-LBD do receptor farnesóide X (consistindo em glutathione S-transferase (GST) fundida ao domínio de ligação do ligante do receptor farnesóide X (aminoácidos 244-471 do receptor farnesóide X humano)), 8 nM de anticorpo anti-GST marcado com európio (Wallac/PE Life Sciences Cat# AD0064), 16 nM biotina-peptídeo SRC-1 [5'-biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-CONH₂], 20 nM APC-AS [estreptavidina conjugada à alofococianina] (Wallac/PE Life Sciences, Cat# AD0059A) em tampão para ensaio FRET (20 mM KH₂PO₄/K₂HPO₄ (pH 7.3), 150 mM NaCl, 2 mM CHAPS, 2 mM EDTA, 1 mM DTT) na presença do(s) composto(s) do teste por 2 a 4 horas em temperatura ambiente, em uma placa para ensaio com 384 poços. Os dados foram coletados usando-se um analisador LIL conforme instruções e condições de operação padrão, com leituras em comprimentos de onda de emissão de 615 nm e 665 nm após um atraso de 65 ns e um comprimento de onda de excitação de 330 nm.

Exemplo 31

Ensaio de Co-Transfecção

O protocolo básico de co-transfecção para medir a atividade do receptor farnesóide X é como segue. Células CV-1 de rim de macaco verde africano foram plaqueadas 24 horas antes da transfecção para atingir confluência de 70 a 80 por cento. As células foram transfectadas com os seguintes vetores de expressão: CMX- receptor farnesóide X (receptor farnesóide X humano de comprimento total), CMX-RXR α (RXR humano de comprimento total), construção do gene repórter de Luciferase Luc12 (ECREx7-Tk-Luciferase). (Vide WO-00/76523, Venkateswaran e outros, (2000) *J. Biol.Chem.* 275:14700-14707). Um vetor de expressão CMX- β -Galactosidase foi usado como controle de transfecção. O reagente de transfecção usado foi DOTAP (Boehringer Mannheim). As células foram incubadas com a mistura de DOTAP/DNA por 5

horas, após o que as células foram colhidas e plaqueadas em placas de 96 poços ou 384 poços contendo a concentração adequada do composto do teste. O ensaio continuou por 18 a 20 horas adicionais, após o que as células foram lisadas, com tampão de lise (1% triton x 100, 10% glicerol, 5 mM Ditiotreitól, 1 mM EGTA, 25 mM Tricine, pH 7,8) e a atividade de luciferase foi medida na presença de tampão para ensaio de Luciferase (0,73 mM ATP, 22,3 mM Tricine, 0,11 mM EGTA, 0,55 mM Luciferin, 0,15 mM Coenzima A, 0,5 mM HEPES, 10 mM sulfato de magnésio) em um leitor de placas luminômetro padronizado (PE Biosystems, NorthStar Reader), usando as instruções e condições recomendadas para operação.

15

Exemplo 32

Formulação e Configuração Experimental

A. Formulação da Solução

O artigo do teste foi administrado por via intravenosa a 3mg/kg, formulado com veículo em dosagem adequada para administração IV do artigo do teste. Doses de 3, 10, 30, 100, 300 e 1000 mg/kg de solução (ou suspensão) oral foram administradas usando-se uma dosagem de veículo adequado. O composto também foi administrado a 10 mg/kg na forma de sólido em cápsulas de gelatina. Os grupos experimentais consistiram de cinco animais para cada grupo de dosagem. O sangue foi coletado (100 µL) em tubos heparinizados por meio de cateter jugular a 0,02, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48 e 72 horas após a dosagem para os grupos IV. Amostras foram coletadas de modo semelhante a 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48 e 72 horas após a dosagem para os grupos PO. O plasma obtido foi armazenado à temperatura de -80°C e um volume de 50 µL foi usado para análise.

B. Dosagem Sólida

Mini-cápsulas de gelatina porcina tamanho 9 foram usadas para a dosagem oral do artigo do teste em forma sólida, a 3 ou 10 mg/kg. As cápsulas foram preenchidas com composto em pó com base no peso corporal. As cápsulas foram administradas diretamente no estômago do rato com o uso de um dispositivo de dosagem de aço inoxidável semelhante a uma agulha para gavagem oral. Estudos piloto com cápsulas vazias revelaram que as cápsulas se dissolvem em menos que 7 minutos no estômago.

10

Análise Bioanalítica

A concentração do artigo do teste em amostras de plasma e tecido foi determinada por HPLC/MS/MS usando preparação de amostras e condições analíticas apropriadas para a quantificação do artigo do teste por esse método. Um modelo não compartimental foi aplicado para calcular-se os parâmetros farmacocinéticos (PK, do inglês *Pharmacokinetic*) para todas as rotas de administração usando o "software" WinNonlin 3.1 (Pharsight Co, Mountain View, CA, U.S.A.).

Os compostos da presente invenção exibiram propriedades farmacocinéticas muito acentuadas e aprimoradas.

Exemplo 33

Ensaio de Solubilidade Cinética

A solubilidade cinética dos compostos do teste em tampão foi avaliada usando-se um formato de placa de filtração de 96 poços. Uma solução para ensaio (500 µM) em PBS, pH 7,4 (ou outro tampão para ensaio, conforme necessário) foi gerada de uma solução de DMSO (até 10 mM). As amostras foram transferidas para uma placa filtro 96 Millipore MultiScreen HTS com 96 poços, (Cat# MSSLEPC10), foram misturadas por agitação por 1,5 hora e processadas por filtração antes da quantificação por HPLC-UV. Amiodarona e testosterona foram usadas como controles para referência. Dados históricos internos mostram que a

solubilidade de amiodarona fica entre 3 e 5 μM e a de testosterona é de aproximadamente 330 μM . Uma Agilent Chemstation usando uma coluna YMC/AQ S-5 120A C18 com cartucho Waters rosqueado de 4 x 23 mm foi usada para
5 separação de analitos a uma velocidade de fluxo de fase móvel de 2,2 mL/min. A fase móvel foi de TFA 0,1% em água (solvente A) e TFA 0,1% em acetonitrilo (solvente B). A coluna foi mantida a 37°C e a detecção de analitos foi realizada por quantificação de sinal UV a 220 nm e 254 nm
10 seguindo um volume de injeção de 10 μL .

Os compostos demonstraram solubilidade cinética na faixa de, por exemplo, cerca de 500 μM ou menos, 400 μM ou menos, 300 μM ou menos, 200 μM ou menos, 100 μM ou menos. Em uma incorporação vantajosa, a solubilidade cinética é de
15 cerca de 50 μM ou menos, 20 μM ou menos, 10 μM ou menos, 5 μM ou menos, 2,5 μM ou menos, ou 1 μM ou menos.

Exemplo 34

Estudos In Vivo

Métodos Gerais

20 Camundongos machos adultos jovens (~8 semanas de idade) foram comprados de vendedores convencionais e acomodados em grupos (3 a 4 por gaiola) com acesso ad libidum a ração e água, em um vivário com temperatura e iluminação controladas (luzes acesas às 6,00 h e apagadas
25 às 18,00 h). Os compostos foram administrados diariamente por gavagem oral pela manhã (~8,00 h) em um volume final de 0,1 mL/camundongo, sendo a primeira dose do composto entregue no dia 0 do estudo. Os compostos foram solubilizados misturando-se delicadamente PEG400 com
30 Tween80 (4:1) por, no mínimo, várias horas e geralmente durante a noite, antes da iniciação da dosagem. Quando necessário, as soluções foram brevemente sonicadas para garantir a completa solubilização do composto.

Amostras de sangue (~0,15 ml/camundongo) foram obtidas do sinus retro-orbital de camundongos não-jejados anestesiados com isoflurano, 3 horas após a administração da droga. As amostras de sangue foram coletadas em tubos
 5 revestidos com heparina e o plasma foi recuperado em seguida à centrifugação. Os níveis plasmáticos de colesterol total e triglicérides foram determinados por ensaios enzimáticos colorimétricos disponíveis no mercado, que foram adaptados para o formato de placas de 96 poços. O
 10 colesterol HDL (HDL-C) plasmático foi determinado removendo-se o não-HDL-C do plasma com um reagente precipitante e depois determinando-se os níveis plasmáticos de colesterol na fração de HDL-C remanescente. As
 15 concentrações plasmáticas de triglicérides, determinadas a partir de uma amostra de sangue obtida nas 24 horas que antecederam a primeira dose, foram usadas para agrupar os camundongos de modo que os níveis de triglicérides pré-estudo fossem equivalentes entre os grupos, antes do início do regime de dosagem.

20 [0100] Dados representativos desses experimentos são mostrados nas Figuras 1, 2 e 3 para efeitos do Composto A (etil 3-(3,4-difluorobenzoil)-1-metil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato), Composto B (Etil 3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 25 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato) e Composto C (isopropil 3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato).

Efeitos do Composto em Camundongos Normolipidêmicos

Camundongos C57BL/6 machos (Harlan Sprague Dawley, San
 30 Diego, CA, U.S.A.) consumiram ração de laboratório padronizada (~4,5% de gordura peso/peso) *ad libidum* e foram tratados com o Composto A (Figura 1A) ou Composto B (Figura 1B) diariamente, por gavagem oral, com doses de 0,1, 1,0 ou 10 mg/kg/dia durante sete dias (n=6/grupo).

A Figura 1 mostra os níveis plasmáticos de triglicérides nos camundongos C57BL/6 tratados com o Composto A (Figura 1A), ou com o Composto B (Figura 1B) diariamente por gavagem oral, com doses de 0,1 (triângulos preenchidos), 1,0 (triângulos invertidos preenchidos) ou 10 mg/kg/dia (losangos) por sete dias (n=6/grupo) em comparação com somente o veículo (quadrados preenchidos).

Surpreendentemente, através dessa faixa de doses ambos os compostos reduziram significativamente os triglicérides plasmáticos: ~25 a 30% no dia 7 do estudo (*p<0,05 vs. controles tratados com o veículo). Mesmo no caso da dose mais baixa testada (0,1 mg/kg) os compostos exibiram, inesperadamente, a capacidade de reduzir dramaticamente os níveis plasmáticos de triglicérides.

15 Efeitos do Composto em Camundongos LDLR^{-/-} com Hiperlipidemia Dieta-Induzida

Camundongos LDLR^{-/-} (JAX Mice, Bar Harbor, ME, U.S.A.) consumiram uma dieta "ocidental" purificada (~21% gordura, 0,02% colesterol peso/peso) *ad libidum*, por duas semanas antes e durante o tratamento diário com o Composto C, por gavagem oral, em uma dose de 10 mg/kg/dia por sete dias (n=9 a 10/grupo).

Os resultados (Figura 2) mostram que no dia 7 do estudo, o composto havia reduzido as concentrações plasmáticas de triglicérides ao nível observado antes da introdução da ração de alto nível de gordura. Surpreendentemente, o Composto C também reduziu significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total: ~40% até o dia 7 do estudo, apesar do consumo contínuo da ração com alto nível de gordura, suplementada com colesterol (Figura 2B, *p<0,05, vs. controles tratados com o veículo).

Em um estudo separado utilizando o mesmo modelo de camundongo (n=12 a 16/grupo), submetido à mesma dieta

inicial por 8 semanas, os camundongos LDLR^{-/-} foram tratados com o Composto B em doses de 10 mg/kg/dia por 6 semanas. Surpreendentemente, o Composto B também reduziu ambas as concentrações plasmáticas de triglicérides e colesterol, num período de tempo semelhante ao observado com o Composto C (Figuras 3A e B). A dosagem diária com o Composto C resultou em uma normalização sustentada dos perfis de lipídeos no plasma através das 6 semanas de estudo, apesar do consumo continuado da dieta "ocidental".

- Os dados demonstram, em suma, que os compostos reivindicados exibem potência e eficácia inesperadamente altas na modulação de triglicérides e colesterol plasmáticos tanto em animais normais como em modelos animais de hiperlipidemia. Conseqüentemente, os referidos compostos mostram grande potencial para o desenvolvimento de agentes terapêuticos e utilidade específica para uso nos vários métodos descritos no presente.

Resultados dos Exemplos 30 e 31

- Tanto o ensaio de co-transfecção do receptor farnesóide X/ECREx7 (Exemplo 31) quanto o ensaio TR-FRET (Exemplo 30) podem ser usados para estabelecer os valores EC₅₀/IC₅₀ para potência e atividade ou inibição percentual para eficácia. A eficácia define a atividade de um composto em relação a um alto controle (ácido quenodeoxicólico, CDCA) ou a um baixo controle (DMSO/veículo). As curvas de dose-resposta são geradas a partir de uma curva de 8 pontos com concentrações que diferem por 1/2 unidade LOG. Cada ponto representa a média de 4 poços de dados de uma placa de 384 poços. Uma curva para os dados pode ser gerada usando-se a equação:

$$Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

O EC₅₀/IC₅₀ é, portanto, definido como a concentração na qual um agonista ou antagonista extrai uma resposta que fica a meio caminho entre os valores do Topo (máximo) e

Fundo (linha-base). Os valores de EC_{50}/IC_{50} representados são as médias de pelo menos 3 experimentos independentes. A determinação da eficácia relativa ou porcentagem de controle para um agonista é feita por comparação com a
5 resposta máxima alcançada por ácido quenoideoxicolico que é medida individualmente em cada experimento de dose-resposta,

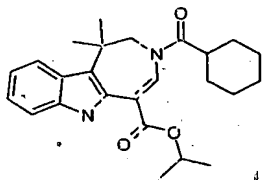
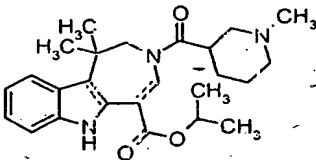
Para o ensaio de antagonista, acrescenta-se CDCA em cada poço de uma placa de 384 poços para se obter uma
10 resposta. A porcentagem de inibição para cada antagonista é, portanto, uma medida da inibição da atividade do CDCA. Nesse exemplo, 100% de inibição indicaria que a atividade do CDCA foi reduzida para níveis de linha-base, definida como a atividade do ensaio na presença de DMSO somente.

15 Os compostos da presente invenção demonstraram a capacidade de ligar-se ao FXR quando testados nesse ensaio. Preferivelmente, o composto se liga ao FXR com uma afinidade de ligação, por exemplo, de cerca de 50 μM ou menos, 20 μM ou menos, 10 μM ou menos, 5 μM ou menos, 2,5
20 μM ou menos, ou 1 μM ou menos. Em uma incorporação vantajosa, o IC_{50} dos compostos que se ligam é de cerca de 0,5 μM ou menos, cerca de 0,3 μM ou menos, cerca de 0,1 μM ou menos, cerca de 0,08 μM ou menos, cerca de 0,06 μM ou menos, cerca de 0,05 μM ou menos, cerca de 0,04 μM ou
25 menos, cerca de 0,03 μM ou menos e, preferivelmente, cerca de 0,03 μM ou menos.

Para o ensaio de antagonista, acrescenta-se CDCA em cada poço de uma placa de 384 poços para se obter uma
30 resposta. A porcentagem de inibição para cada antagonista é, portanto, uma medida da inibição da atividade do CDCA. Nesse exemplo, 100% de inibição indicaria que a atividade do CDCA foi reduzida para níveis de linha-base, definida como a atividade do ensaio na presença de DMSO somente.

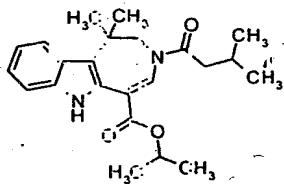
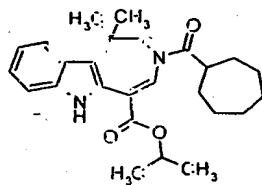
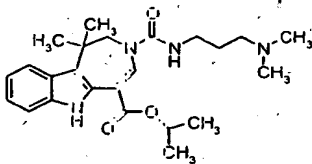
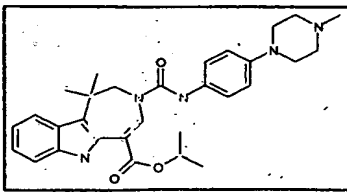
A maioria dos compostos descritos no presente e testados exibiram atividade em pelo menos um dos ensaios acima (EC_{50} ou IC_{50} abaixo de $10 \mu M$). A maioria mostrou atividade abaixo de $1 \mu M$. Por exemplo, os compostos exibiram atividade agonista com EC_{50} abaixo de $1 \mu M$ e eficácia acima de 100% conforme medição pelo ensaio de co-transfecção. Os compostos exibiram atividade agonista com EC_{50} abaixo de 250 nM e eficácia acima de 100% conforme medição por um ou mais dos ensaios *in vitro* aqui descritos conforme mostra a Tabela 1. IC_{50} e dados sobre solubilidade cinética são representados como segue: A = $.001-.01 \mu M$, B = $0.01-0.1 \mu M$, C = $0.1-1.0 \mu M$, e D = $1.0-10 \mu M$, E = $>10 \mu M$. A porcentagem de eficiência é representada como segue: A = $.001-.01 \mu M$, B = $0.01-0.1 \mu M$, C = $0.1-1.0 \mu M$, e D = $1.0-10 \mu M$, E = $>10 \mu M$.

Tabela 1 -

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	$EC_{50} \mu M$	% Eficácia	Solubilidade Cinética μM
1	1-metiletil 3-(ciclohexilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
2	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
3	1-metiletil 3-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	A
4	1-metiletil 3-butanóil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
5	1-metiletil 1,1-dimetil-3-pentanóil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
6	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	C

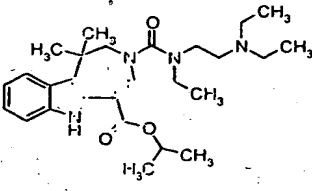
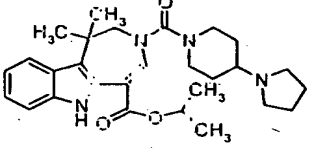
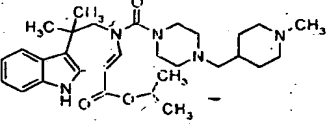
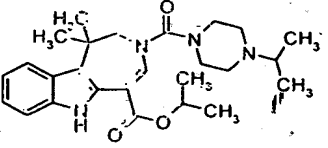
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
7	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
8	1-metiletil 3-(ciclopentilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
9	1-metiletil 3-(2,2-dimetil propanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
10	1-metiletil 3-(2-etilbutanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
11	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(3-metilbutanoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
12	1-metiletil 3-(cicloheptilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
13	1-metiletil 3-([3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	E	
14	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		

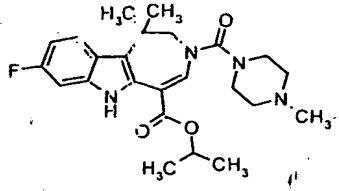
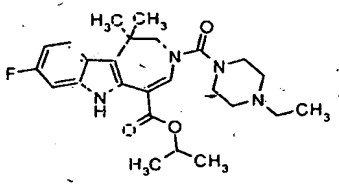
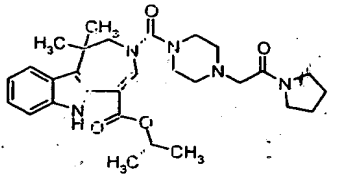
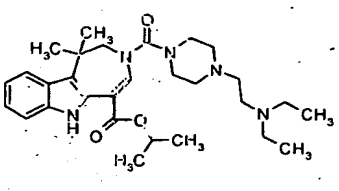
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
15	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
16	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	C
17	1-metiletil 3-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		
18	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
19	1-metiletil 1,1-dimetil-3-propanoil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
20	1-metiletil 3-[4-(dimetilamino)butanoil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		
21	1-(1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indol-5-il)etanone		D		
22	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(2-morfolin-4-iletil)amino]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		

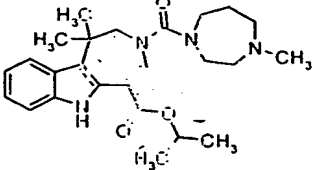
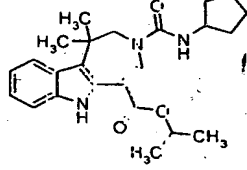
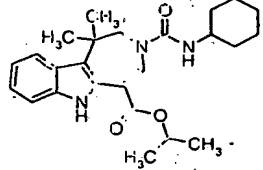
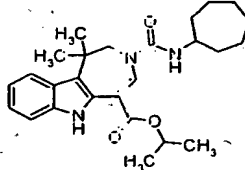
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
23	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(propilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
24	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3s,5s,7s)-tríciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-ilcarbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
25	1-metiletil 3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E
26	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	E

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
27	1-metiletil 3-([2-(diethylamino)etil](etilamino)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		
28	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	B	E
29	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	D	E
30	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E

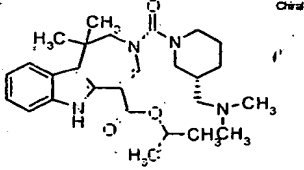
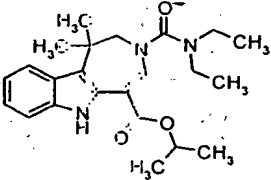
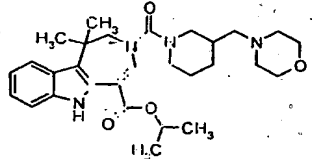
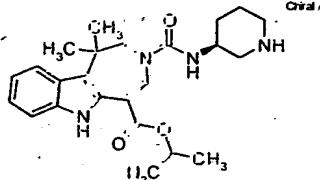
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
31	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-propilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
32	1-metiletil 9-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
33	1-metiletil 3-[(4-(dietilamino)piperidin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	C	E
34	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(4-metilpentanoil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E

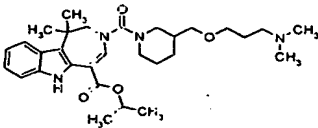
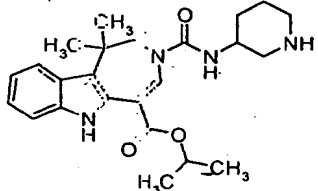
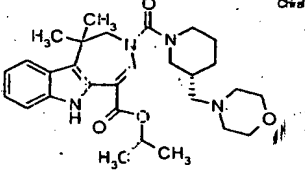
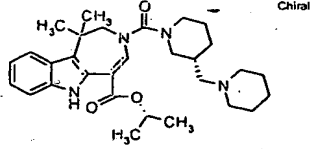
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
35	1-metiletil 8-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E
36	1-metiletil 3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-8-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E
37	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
38	1-metiletil 3-[(4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	C	E

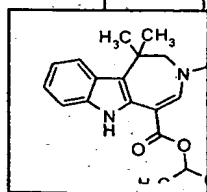
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
39	1-metiletil 3-([3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
40	1-metiletil 3-(azepan-1-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
41	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	D	E
42	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E

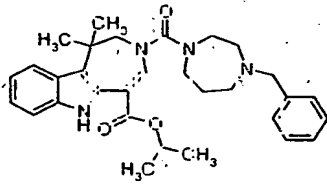
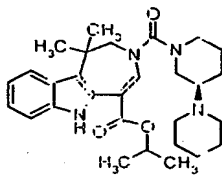
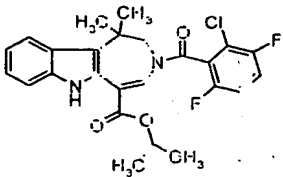
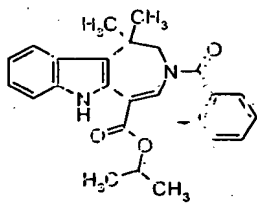
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
43	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
44	1-metiletil 3-[(ciclopentilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
45	1-metiletil 3-[(ciclohexilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
46	1-metiletil 3-[(cicloheptilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A

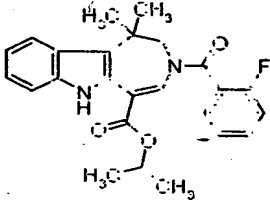
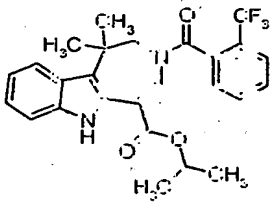
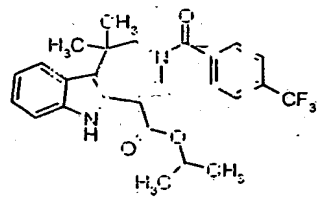
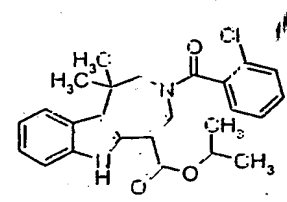
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
47	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E
48	1-metiletil 3-((3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	E
49	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(((fenilmetil)amino)carbonil)-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	B	A
50	1-metiletil 3-(((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	C	E

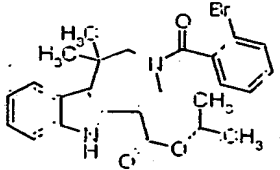
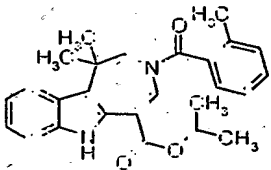
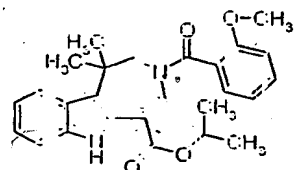
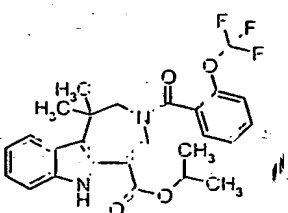
Cpt. No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
51	1-metiletil 3- (((3R)-3- [(dimetilamino) metil]piperidin-1- il}carbonil)-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		D	A	E
52	1-metiletil 3- [(diethylamino) carbonil]-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
53	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[[3- (morfolin-4- ilmetil)piperidin- 1-il}carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	E
54	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[[(3S)- piperidin-3- ilamino]carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		D	D	E

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
55	1-metiletil 3-{{[3- ([3-(dimetilamino) propil]oxi)metil]pi- peridin-1- il]carbonil}-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5- <i>b</i>]indolo-5- carboxilato		D		
56	1-metiletil 1,1- dimetil-3- [(piperidin-3- ilamino)carbonil]- 1,2,3,6-tetraidro azepino[4,5- <i>b</i>]indolo-5- carboxilato		D	E	E
57	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[[(3R)-3- (morfolin-4- ilmetil)piperidin- 1-il]carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino [4,5- <i>b</i>]indolo-5- carboxilato		D	A	E
58	1-metiletil 1,1- dimetil-3-{{ (3R)-3- (piperidin-1- ilmetil)piperidin- 1-il]carbonil}- 1,2,3,6- tetraidroazepino [4,5- <i>b</i>]indolo-5- carboxilato		D	B	E

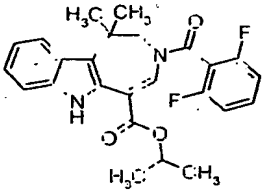
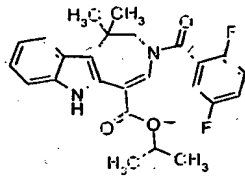
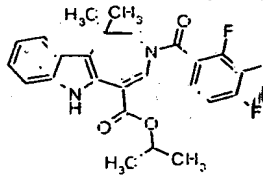
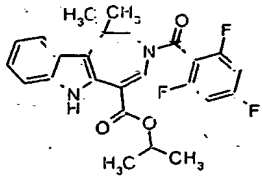


Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
59	1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[4-(fenilmetil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
60	1-metiletil 3-[(3'R)-1,3'-bipiperidin-1'-ilcarbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	C	E
61	1-metiletil 3-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
62	1-metiletil 1,1-dimetil-3-(fenilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
63	1-metiletil 3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
64	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
65	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
66	1-metiletil 3-[(2-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
67	1-metiletil 3-[(2-bromofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
68	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-metilfenil) carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
69	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(metiloxi) fenil) carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
70	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)oxi) fenil) carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
71	1-metiletil 3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
72	1-metiletil 3-[(3-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	D
73	1-metiletil 3-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
74	1-metiletil 3-[(3,3-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
75	1-metiletil 3- [(2,6- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		A	A	A
76	1-metiletil 3- [(2,5- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	D
77	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(2,3,4- trifluorofenil)carb- onil]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		A	A	A
78	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(2,4,6- trifluorofenil)carb- onil]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A

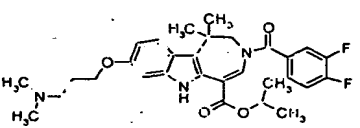
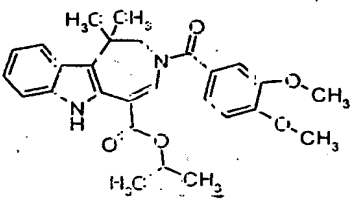
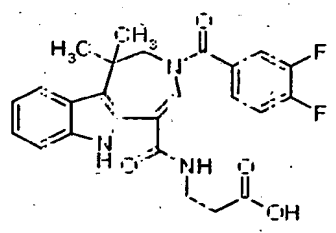
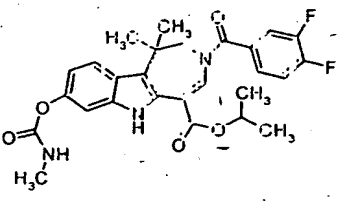
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
79	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2,4,5-trifluorofenil)carbonyl]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
80	1-metiletil 3-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
81	1-metiletil 3-[(3-clorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
82	1-metiletil 3-[(4-clorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
83	1-metiletil 3-([4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
84	1-metiletil 3-([3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
85	N-([3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol-5-il]carbonil)-beta-alanina		D	D	
86	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	D

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
87	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	
88	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	
89	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-(metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
90	3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida		D	A	E

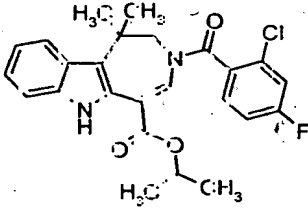
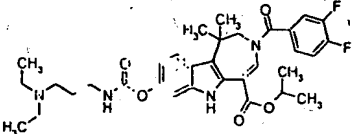
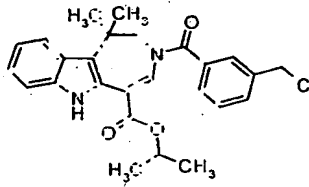
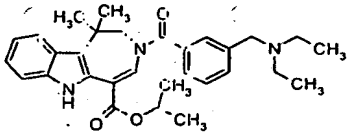
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
91	1-metiletil 3- [(2,2-difluoro-1,3- benzodioxol-4- il)carbonil]-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
92	1-metiletil 3- [(2,2-difluoro-1,3- benzodioxol-5- il)carbonil]-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	
93	1-metiletil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo nil]-8-[[[2- (dimetilamino)etil] amino]carbonil)oxi] -1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	E
94	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(4- piperidin-4- ilfenil)carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		E		

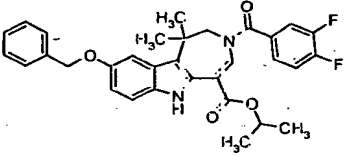
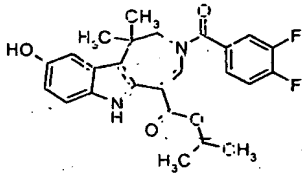
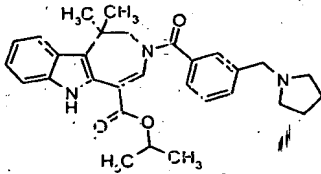
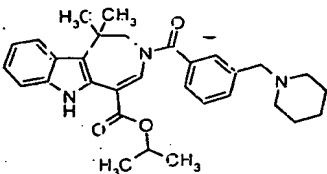
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
95	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-piperidin-4-ilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		E		
96	1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
97	1-metiletil 8-(((2-(dietilamino)etil]amino)carbonil)oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	
98	1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-[[2-(dimetilamino)etil]oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	E	

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade, Cinética μ M
99	1-metiletil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-8-([3- (dimetilamino)propi- l]oxi)-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	D	
100	1-metiletil 3- [(3,4- bis(metiloxi)fenil] carbonil)-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
101	N-([3-[(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indol-5- il]carbonil)-beta- alanina		E		
102	1-metiletil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil-8- ([(metilamino)carbo- nil]oxi)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	E	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
103	1-metiletil 8-([2-(dietilamino)etil]oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	E	
104	1-metiletil 8-([3-(dietilamino)propil]oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	C	
105	1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-8-([2-(metiloxi)etil]oxi)-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	B	A
106	1-[3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indol-5-il]etanona		C	A	A

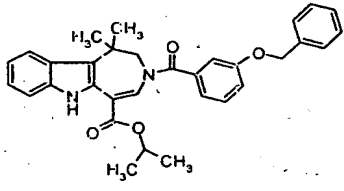
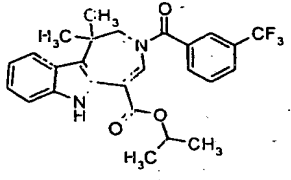
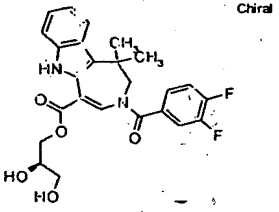
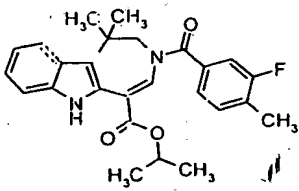
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
107	1-metiletil 3-((4- [(dimetilamino)meti- l]fenil)carbonil)- 1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		D	A	
108	1-metiletil 3-((3- [(dimetilamino)meti- l]fenil)carbonil)- 1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	
109	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(5- metilisoxazol-3- il)carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A
110	1-metiletil 3-([4- fluoro-2- (trifluorometil)fen- il)carbonil)-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A

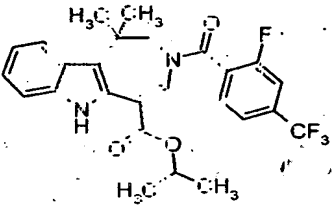
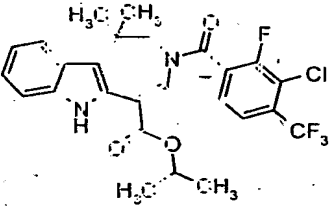
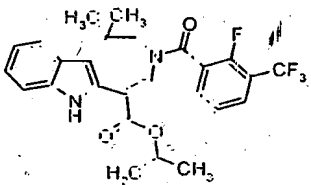
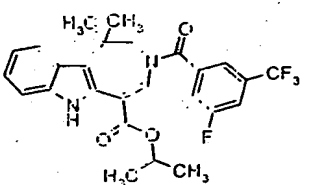
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
111	1-metiletil 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
112	1-metiletil 8-[[[(3-(diethylamino)propil)amino]carbonil)oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	
113	1-metiletil 3-[(3-(clorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
114	1-metiletil 3-[(3-[(diethylamino)metil]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	

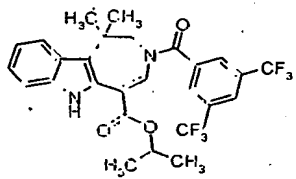
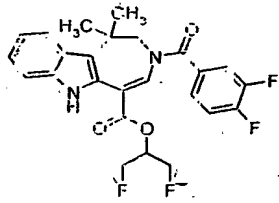
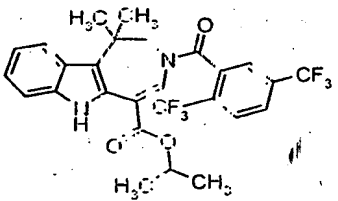
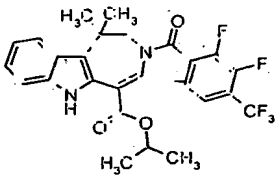
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
115	1-metiletil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil-9- [(fenilmetil)oxi]- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	
116	1-metiletil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-9-hidroxi-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	
117	1-metiletil 1,1- dimetil-3-{[3- (pirrolidin-1- ilmetil)fenil]carbo- nil}-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	
118	1-metiletil 1,1- dimetil-3-{[3- (piperidin-1- ilmetil)fenil]carbo- nil}-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	

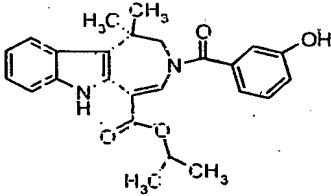
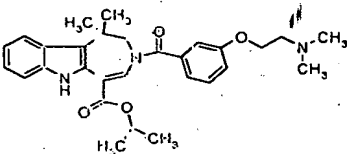
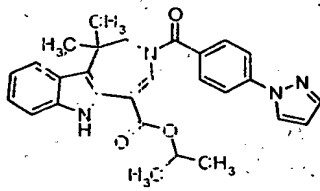
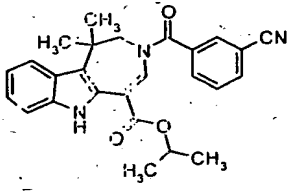
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
119	1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbonyl)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
120	1-metiletil 3-((3-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbonyl)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
121	2-cloro-1-((3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indol-5-il)etanona		C	E	A
122	(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A

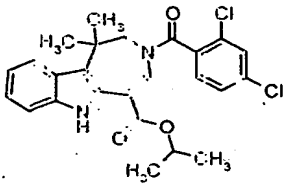
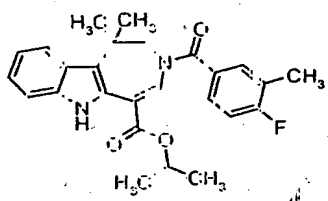
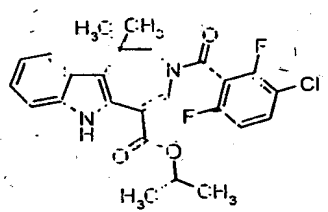
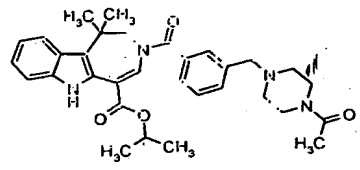
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
123	metil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
124	2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	
125	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)carbonyl]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
126	1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-1,1-dimetil-8-(((2-pirrolidin-1-iletetil)amino)carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	

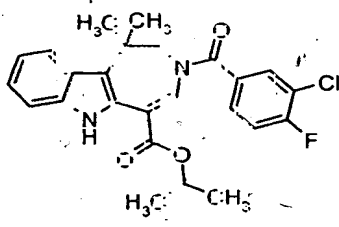
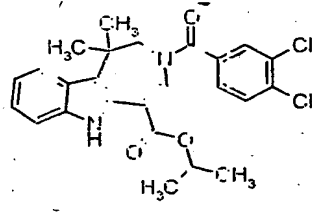
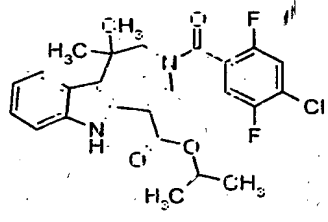
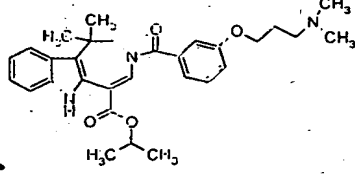
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
127	1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(fenilmetil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
128	1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(trifluorometil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	
129	(2R)-2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	
130	1-metiletil 3-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D

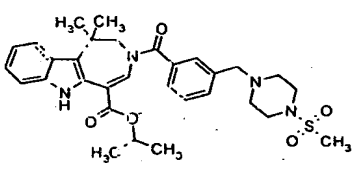
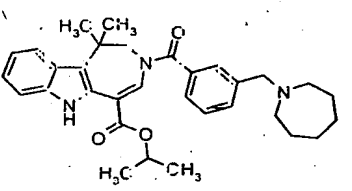
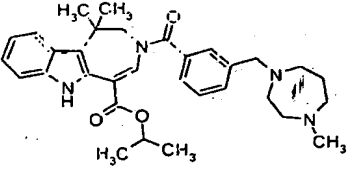
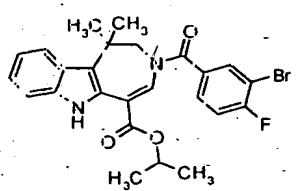
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
131	1-metiletil 3-([2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
132	1-metiletil 3-([3-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
133	1-metiletil 3-([2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
134	1-metiletil 3-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
135	1-metiletil 3- {[3,5- bis(trifluorometil) fenil]carbonil}- 1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	D
136	2-fluoro-1- (fluorometil)etil 3-[(3,4- difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		A	A	A
137	1-metiletil 3- {[2,5- bis(trifluorometil) fenil]carbonil}- 1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	C
138	1-metiletil 3- {[2,3-difluoro-4- (trifluorometil)fen- il]carbonil}-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	C

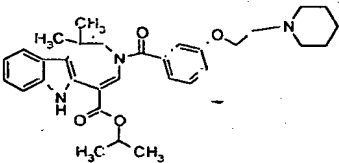
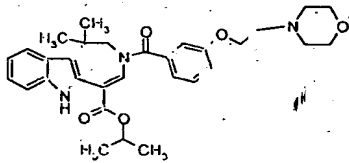
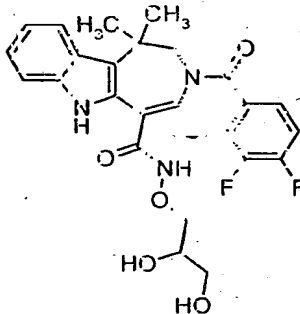
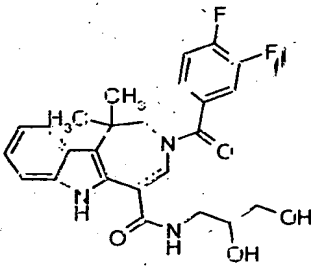
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
139	1-metiletil 3-[(3-hidroxifenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
140	1-metiletil 3-[(2-[(dimetilamino)etil]oxi)fenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	E
141	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil] carbonil]-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
142	1-metiletil 3-[(3-cianofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
143	1-metiletil 3-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
144	1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
145	1-metiletil 3-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	
146	1-metiletil 3-[(3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
147	1-metiletil 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		A	A	A
148	1-metiletil 3-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
149	1-metiletil 3-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
150	1-metiletil 3-[(3-[(dimetilamino)propil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	

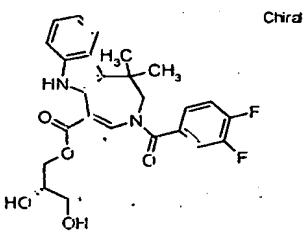
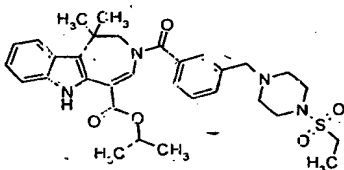
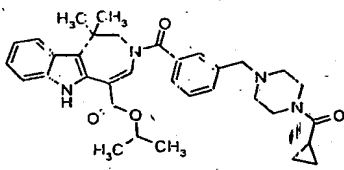
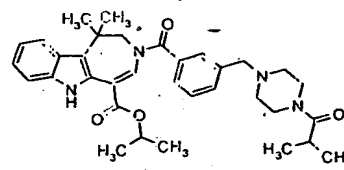
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
151	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-(metilsulfonyl)pirazin-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
152	1-metiletil 3-{[3-(azepan-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
153	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-{[4-metil-1,4-diazepan-1-il]metil}fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	
154	1-metiletil 3-[(3-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A

Cpt No.	Nóme IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
155	1-metiletil 3-{[2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil) fenil]carbo- nil}-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A
156	1-metiletil 3-{[4-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil) fenil]carbo- nil}-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A
157	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(1- metil-1H-1,2,3- benzotriazol-5- il)carbonil]- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
158	1-metiletil 1,1- dimetil-3-({4-[4- (trifluorometil)- 1H-pirazol-1- il]fenil}carbonil)- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	C

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
159	1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((2-piperidin-1-iletetil)oxi)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
160	1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-((2-morfolin-4-iletetil)oxi)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
161	3-((3,4-difluorofenil)carbonil)-N-((2,3-diidroxipropil)oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida		E		
162	3-((3,4-difluorofenil)carbonil)-N-(2,3-diidroxipropil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida		E		

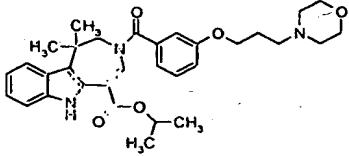
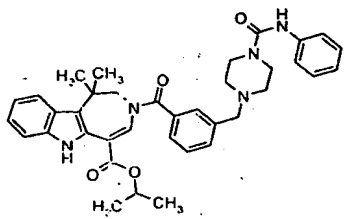
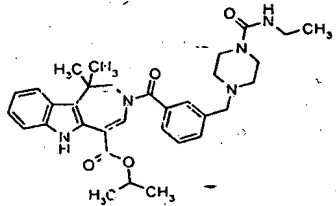
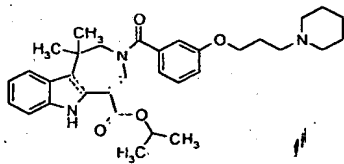
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
163	3-[(3,4-difluorofenil)carbonyl]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida		D	A	
164	1-metiletil 3-{[2-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonyl}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
165	1-metiletil 3-{[4-fluoro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]carbonyl}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
166	1-metiletil 3-({3-[(4-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonyl}piperazin-1-il)metil]fenil}carbonyl)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
167	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]metil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato -		C	A	A
168	1-metiletil 3-[(3-[(4-(4-fluorofenil)sulfonil]piperazin-1-il]metil)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
169	1-metiletil 3-[(3,4-difluoro-5-[(4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
170	1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(2-piperidin-1-ilet)amino]carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	E

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
171	(2S)-2,3-diidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbo- nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6-tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato	 Chiral	B	A	E
172	1-metiletil 3-[(3- [4- (etilsulfonil)piper- azin-1- il]metil)fenil)carb- onil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	
173	1-metiletil 3-[(3- [4- (ciclopropilcarbonyl)piperazin-1- il]metil)fenil)carb- onil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A
174	1-metiletil 1,1- dimetil-3-[(3-[(4- (2- metilpropanoil)piper- razin-1- il]metil)fenil)carb- onil]-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A

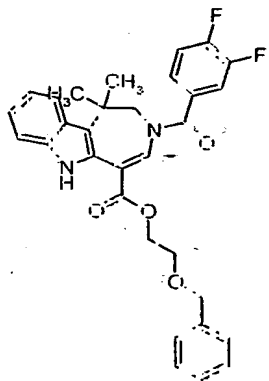
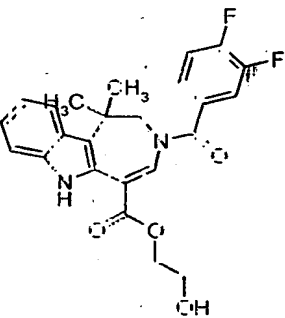
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
175	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilcarbonil)pipe-razin-1-il]metil)fenil)carbo- nil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	
176	1-metiletil 3-[(3-(azocan-1-ilmetil)fenil)carbo- nil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
177	1-metiletil 3-[(3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil)carbo- nil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
178	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)carbo- nil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		E		

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
179	1-metiletil 3- ((3,4-difluoro-5- [(2-morfolin-4- iletil)oxi]fenil)ca rbonil)-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
180	1-metiletil 3- ((3,4-difluoro-5- [(2-piperidin-1- iletil)oxi]fenil)ca rbonil)-1,1- dimetil-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A
181	1-metiletil 1,1- dimetil-3-((4-[(2- morfolin-4- iletil)oxi]fenil)ca rbonil)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	D
182	1-metiletil 1,1- dimetil-3-((4-[(2- piperidin-1- iletil)oxi]fenil)ca rbonil)-1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	A

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
183	1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	A
184	1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-((4-((fenilamino)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
185	1-metiletil 3-([3-((4-((etilamino)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	D
186	1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D		

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μM	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μM
187	1-metiletil 3-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	
188	1-metiletil 3-[(3-{[3-(diethylamino)propil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	
189	1-metiletil 3-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		C	A	
190	1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-{[2-(pirrolidin-1-ilet)etil]oxi}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	

Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
191	1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		D	A	
192	1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A
193	2-hidroxi-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	D
194	2-[[[(3,4-difluorofenil)carbonil]oxi]-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidrozepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato		B	A	A

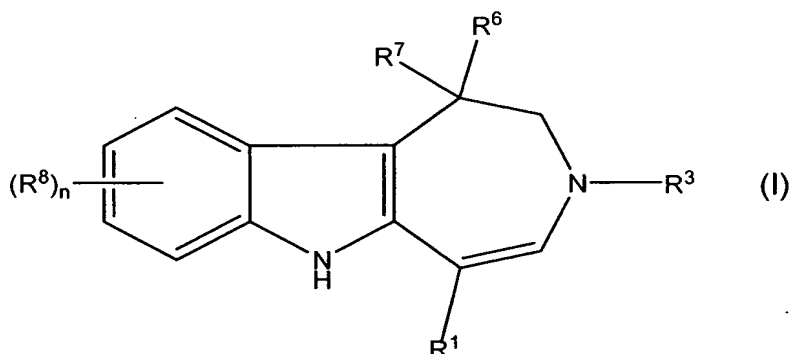
Cpt No.	Nome IUPAC	Estrutura	EC ₅₀ μ M	% Eficácia	Solubili- dade Cinética μ M
195	2- [(fenilmetil)oxi]et il 3-[(3,4- difluorofenil)carbo nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		C	A	A
196	2-hidroxietil 3- [(3,4- difluorofenil)carbo nil]-1,1-dimetil- 1,2,3,6- tetraidroazepino[4, 5-b]indolo-5- carboxilato		B	A	D

Todas as patentes norte americanas, publicações de pedidos de patentes norte americanas, pedidos de patentes norte americanas, patentes estrangeiras, pedidos de patentes estrangeiras e publicações em geral mencionados nesta especificação e/ou listados no Formulário de Dados do Pedido ficam incorporados ao presente por referência, em sua totalidade.

Considerando tudo que foi exposto acima fica entendido que, embora incorporações específicas da invenção tenham sido descritas no presente para fins de ilustração, várias modificações poderão ser feitas sem se desviar do espírito e abrangência da invenção. Conseqüentemente, a invenção não é limitada, exceto conforme as reivindicações anexas.

Reivindicações

1. UM COMPOSTO COM A FÓRMULA (I):



5 ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por:

R^1 ser $-C(J)R^{11}$, $-C(J)OR^{11}$, ou $-C(J)N(R^{10})(R^{11})$;

J ser ligação direta, O ou NR^{10} ;

n ser de 0 a 4;

10 R^3 ser hidrogênio, $-C(O)R^9$, ou $CON(R^{11})(R^{12})$;

R^6 ou R^7 ser alquil independentemente e opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído ou cicloalquilalquil opcionalmente substituído;

15 R^8 ser selecionado no grupo que consiste de hidroxil, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, halo, haloalquil, haloalcóxi, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil
20 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-OC(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-OC(O)R^{11}$, ou $-OR^{20}$;

25 R^9 ser selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,

cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente
substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído, OR^{10} e $N(R^{12})(R^{13})$;

5 R^{10} ser independentemente hidrogênio, alquil
opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído ou alquinil opcionalmente substituído;
cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil
opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
10 substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, heteroaril opcionalmente substituído,
heteroaralquil opcionalmente substituído;

cada R^{11} ser independentemente selecionado no grupo
15 que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente
substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente
substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído,
heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil
20 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
aralquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente
substituído, $-OR^{14}$ e $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{12} e R^{13} serem, cada um, independentemente
25 selecionados no grupo que consiste de hidrogênio, alquil
opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído, alquinil opcionalmente substituído,
cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil
opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
30 substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,
aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, heteroaril opcionalmente substituído,
heteroaralquil opcionalmente substituído; ou R^{12} e R^{13} ,
juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão

anexados, formarem um heterociclil opcionalmente substituído ou um heteroaril opcionalmente substituído;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} serem selecionados entre (a) ou (b) como segue: (a) R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} , sendo cada um, independentemente hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroaralquil opcionalmente substituído; ou (b) R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados, formando um anel heterocíclico opcionalmente substituído ou um anel heteroaril opcionalmente substituído, e os outros dentre R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} sendo selecionados como em (a) acima;

cada R^{14} ser independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$ e $-N(R^{20})(R^{21})$;

R^{15} e R^{16} serem, cada um, independentemente selecionados no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído,

aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$ e $-N(R^{20})(R^{21})$;

5 ou R^{15} e R^{16} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados, formarem um anel heterocíclico opcionalmente substituído ou um anel heteroaril opcionalmente substituído.

10 R^{17} ser hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, ou alquinil opcionalmente substituído;

 cada R^{18} ser independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
15 opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
20 opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroaralquil opcionalmente substituído;

R^{19} ser alquilenos ou ligação direta;

R^{20} e R^{21} serem, cada um, independentemente selecionados no grupo que consiste de hidrogênio, alquil
25 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil
 opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril
30 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído; ou

R^{20} e R^{21} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formarem um heterociclil opcionalmente

substituído ou um heteroaril opcionalmente substituído;

cada R^{22} ser independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
 5 opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclíil opcionalmente substituído, heterociclíilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
 10 opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-R^{19}-OR^{23}$, $-R^{19}-N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{19}-C(J)R^{23}$, $-R^{19}C(J)OR^{23}$, e $-R^{19}-C(J)N(R^{23})(R^{24})$;

cada R^{23} e R^{24} ser independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente
 15 substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclíil opcionalmente substituído, heterociclíilalquil
 20 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, $-R^{19}-OR^{25}$, $-R^{19}-N(R^{25})(R^{26})$, $-R^{19}-C(J)R^{25}$, $-R^{19}-C(J)OR^{25}$, e $-R^{19}-C(J)N(R^{25})(R^{26})$;

ou R^{23} e R^{24} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao
 25 qual estão anexados, formarem um heterociclíil opcionalmente substituído ou um heteroaril opcionalmente substituído;

cada um de R^{25} e R^{26} ser independentemente selecionado no grupo que consiste de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil
 30 opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclíil opcionalmente substituído, heterociclíilalquil
 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
 opcionalmente substituído, heteroaril

opcionalmente substituído e heteroaralquil opcionalmente substituído;

cada um de R^1 a R^{26} , quando substituído, ser substituído com um ou mais substituintes, cada um
 5 independentemente selecionado em Q^1 , onde Q^1 é halo, pseudo-halo, hidroxil, oxo, tia, nitrilo, nitro, formil, mercapto, amino, hidroxialquil, hidroxialquilariloxi, hidroxiaril, hidroxialquilaril, hidroxicarbonil, hidroxicarbonilalquil, alquil, haloalquil, polihaloalquil,
 10 aminoalquil, diaminoalquil, alquênil contendo de 1 a 2 ligações duplas, alquênil contendo de 1 a 2 ligações triplas, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, aril, diaril, hidroxiaril, alquilaril, heteroaril, aralquil, aralquênil, aralquênil,
 15 alquilaralquil, heteroarilalquil, trialquilsilil, dialquilarilsilil, alquildiarilsilil, triarilsilil, alquilidene, arilalquilidene, alquilcarbonil, alquilarilcarbonil, arilcarbonil, heterociclilcarbonil, heteroarilcarbonil, heteroarilalcoxicarbonil, alcoxicarbonil,
 20 alcoxicarbonilalquil, alcoxicarbonilariloxi, ariloxicarbonil, ariloxicarbonilalquil, heterociclilcarbonilalquilaril, aralcoxicarbonil, aralcoxicarbonilalquil, arilcarbonilalquil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, arilaminocarbonil,
 25 diarilaminocarbonil, arilalquilaminocarbonil, alcoxil, ariloxil, haloalcoxil, alcoxilariloxil, alquilariloxil, diariloxil, alquilariloxialquil, alquildiariloxil, perfluoroalcoxil, alquêniloxil, alquêniloxil, ariloxialcoxil, aralcoxilariloxil, alquilarilcicloalquiloxil, heterocicloxi,
 30 alcoxialquil, alcoxialcoxialquil, alquilheteroariloxil, alquilocicloalcoxil, cicloalquiloxil, heterocicliloxil, aralcoxil, haloariloxil, heteroariloxil, alquilheteroariloxil, alcoxicarbonilheterocicloxi, alquilcarbonilariloxil, alquilcarboniloxil, arilcarboniloxil, aralquilcarboniloxil,

alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, alcoxiariloxi, aralcoxicarboniloxi, ureído, alquillureído, arilureído, amino, aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, arilaminoalquil, diarilaminoalquil, alquilarilaminoalquil, 5 alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, haloalquil-arilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, aralquilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxi-carbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquil, 10 ariloxicarbonilaminoalquil, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilenodioxialquil, dialquil-alquilenodioxialquil, alquilsulfonilamino, arilsulfonil-amino, azido, dialquilsfosfonil, alquilarilfosfonil, diaril-fosfonil, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, 15 hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquil-sulfinil, alquilsulfonil, arilsulfinil, arilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, arilaminosulfonil, diarilaminosulfonil ou alquilarilaminosulfonil; ou dois grupos Q^1 , que substituem átomos em 20 um arranjo 1,2 ou 1,3, juntamente com alquilenodioxi (isto é, $-O-(CH_2)_z-O-$), tioalquilenoxi (isto é, $-S-(CH_2)_z-O-$) ou alquilenoditioxi (i.e., $-S-(CH_2)_z-S-$) onde z é 1 ou 2; e

cada Q^1 ser independentemente insubstituído ou substituído com um ou mais substituintes, em uma 25 incorporação de um a três ou quatro substituintes, cada um independentemente selecionado em Q^2 , onde Q^2 é halo, pseudo-halo, hidroxil, oxo, tia, nitrilo, nitro, formil, mercapto, amino, hidroxialquil, hidroxiaril, hidroxicarbonil, alquil, haloalquil, poli-haloalquil, aminoalquil, 30 diaminoalquil, alquênil contendo de 1 to 2 ligações duplas, alquênil contendo de 1 to 2 ligações triplas, cicloalquil, heterociclil, aril, heteroaril, aralquil, aralquênil, aralquênil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, aralcoxi-carbonil, arilcarbonilalquil, aminocarbonil, alcoxi,

ariloxi, aralcoxi, alquilenodioxo, amino, aminoalquil,
dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilamino,
dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino,
alquilarilamino, aralquilamino, alcóxicarbonilamino,
5 arilcarbonilamino, alquiltio ou ariltio;

com a condição do composto não ser um composto da
Tabela 2.

2. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
10 caracterizado por:

R^1 ser $-C(J)OR^{11}$; J ser O; R^3 ser alquil opcionalmente
substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente
substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído,
15 heterociclil opcionalmente substituído, ou
heterociclilalquil opcionalmente substituído; R^6 e R^7 serem
alquil opcionalmente substituído e n ser de 0 a 3.

3. O COMPOSTO COM A FÓRMULA (I) de acordo com a
20 reivindicação 1, caracterizado por:

R^9 ser alquil opcionalmente substituído, selecionado
no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil,
butil e isobutil.

25 4. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por:

R^9 ser selecionado no grupo que consiste de heteroaril
opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente
substituído, heterociclil opcionalmente substituído e
30 heterociclilalquil opcionalmente substituído.

5. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por:

R^9 ser selecionado no grupo que consiste de heteroaril
opcionalmente substituído, e heteroaralquil opcionalmente

substituído.

6. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

5 R^9 ser selecionado no grupo que consiste de heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

7. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

10 R^{11} ser alquil opcionalmente substituído, selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil e isobutil.

15 8. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R^1 ser $-C(J)OR^{11}$; J ser O, R^3 ser $CON(R^{11})(R^{12})$; R^{11} ser hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, 20 cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído; R^6 ou R^7 ser alquil opcionalmente substituído e n ser 0.

25 9. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R^{11} e R^{12} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados, formarem heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído.

30

10. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R^{11} e R^{12} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados, formarem heterociclil opcionalmente substituído

ou heterocicliclilalquil opcionalmente substituído, opcionalmente substituídos com um ou mais Q^1 .

11. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 8,
5 caracterizado por:

quando R^3 for $CON(R^{11})(R^{12})$, R^{11} ser hidrogênio e R^{12} ser selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil, dietilamino,
10 dimetilamino, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, fenil, 2-morfolina-4-iletil, 3-morfolina-4-ilpropil, 3-morfolina-4-ilpropil)amino, e piperidinil.

12. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 9,
15 caracterizado por:

R^{11} e R^{12} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados, formarem heterocicliclil opcionalmente substituído ou heterocicliclilalquil opcionalmente substituído, selecionado no grupo que consiste de pirrolidina-1-il, 4-
20 pirrolidina-1-il, piperidina 1-il, 4-metilpiperazina-1-il, 4-etilpiperazina-1-il, 4-piperazina-1-il, 4-propilpiperazina-1-il, piperidina-3-il, piperidinil, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il e azepanil.

25 13. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

R^9 ser aril ou aralquil opcionalmente substituídos, opcionalmente substituídos com um ou mais Q^1 .

30 14. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por:

Q^1 ser selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, dietilamino, dimetilamino, dietilaminometil, dietilaminoetil, dimetilaminopropiloximetil, fenil,

fenilmetil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, 2-oxo-2-pirrolidina, liletil, e morfolina-4-metil.

- 5 15. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por:

Q¹ ser selecionado no grupo que consiste de hidroxil, ciano, 2-metil; 3-metil; metilpiperazinil, 3-clorometil, 3,4-difluoro; 3-metil, 4-metil; 2-metiloxi; 3-metiloxi; 4-
 10 metiloxi; 3-fluoro-4-metil; 4-fluoro-3-metil; 2-trifluorometiloxi; 2-cloro; 3-cloro; 4-cloro; 2,4-dicloro; 2-cloro-3,6-difluoro, 3-cloro-2,6-difluoro, 2-fluoro; 3-fluoro; 2-bromo; 3-trifluorometil; 2,3-difluoro; 2,4-difluoro; 2,5-difluoro; 2,6-difluoro; 3,4-difluoro; 3,6-
 15 difluoro; 3,4-difluoro; 2,3-difluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-3-trifluorometil; 3-fluoro-5-trifluorometil; 2,5-bistrifluorometil; 3,5-bistrifluorometil; 3-cloro-2-fluoro-4-trifluorometil; 3-fluoro-4-trifluorometil; 4-fluoro-3-trifluorometil; 4-
 20 fluoro-2-trifluorometil; 2-cloro-4-fluoro; 3-cloro-4-fluoro; 2-trifluorometil; 4-trifluorometil; 2,3,4-trifluoro; 2,4,6-trifluoro; 2,4,5-trifluoro; 3,4-bis(metiloxi); 3-fenilmetiloxi; metiloxifenilmetiloxi, 4-piperidina-4-il, 3-piperidina-4-il, 3-piperidina-4-ilmetil, piperidina-4-
 25 ilmetil, dimetilaminometil, dietilaminometil, dimetilaminoetiloxi, dimetilaminopropiloxi, dietilaminopropiloxi, 4-metilsulfonilpiperazina-1-il, 3-azepan-1-ilmetil, 4-metil-1,4-diazepan-1-il, 3-pirrolidina-1-iletal, 4-metilpiperazina-1-ilmetil; 4-etilpiperazina-1-ilmetil; 3-
 30 piperazina-1-ilmetil; morfolina-4-ilmetil; 3-morfolina-4-ilmetil; 2-morfolina-4-iletaloxi; 2-piperidina-1-iletaloxi; 3-morfolina-4-ilpropiloxi 1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il, 4-acetilpiperazina-1-ilmetil; metilbenzotriazolil, dimetiletaloxi-

carbonilpiperazina-1-ilmetil, 4-fenilsulfonilpiperazina-1-ilmetil, 4-fluorofenilsulfonil-piperazina-1-il, 4-etilsulfonilpiperazina-1-ilmetil, 4-ciclopropilcarbonilpiperazina-1-ilmetil, 2-metilpropanoil-piperazina-1-ilmetil, 4-fenilcarbonil piperazina-1-ilmetil, 3-azocan-1-ilmetil, 4-acetil-1,4-diazepan-1-il, 4-fenilaminocarbonilpiperazina-1-ilmetil; 4-etilaminocarbonilpiperazina-1-ilmetil; 3-piperidina-1-ilpropiloxi, 2-pirrolidina-1-iletiloxi; 3-piperidina-1-ilpropiloxi; e 3-morfolina-4-ilpropiloxi.

16 O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

15 R^9 ser heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroaralquil opcionalmente substituído, substituídos opcionalmente com um ou mais Q^1 ;

17. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por:

20 Q^1 ser selecionado no grupo que consiste de alquil, halo e haloalquil opcionalmente substituídos.

18. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

25 R^9 ser heterociclil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 .

19. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por:

30 Q^1 ser selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, heterociclilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente

substituído.

20. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

5 R⁹ ser selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, pentil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; dimetilaminopropil, 4-metilpentil; (3s,5s,7s)-triciclo{3.3.1.1~3,7~}dec-1-il; 1S,4S0-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]; fenil, isoxazolil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, 10 morfolinil, benzodioxolil, e benzotriazolil.

21. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

15 Q¹ ser selecionado no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído, heterociclil 20 opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

22. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

25 R⁸ ser hidroxil, halogênio, alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil 30 opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

23. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

R^8 ser selecionado no grupo que consiste de halogênio, metil, etil, propil, isopropil, butil e isobutil.

24. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado por:
n ser 0.

25. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por:
10 R^6 e R^7 serem alquil opcionalmente substituído
selecionado no grupo que consiste de metil, etil, propil,
isopropil, butil ou isobutil.

26. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
15 caracterizado por:
 R^1 ser $-C(J)OR^{11}$ e R^{11} ser selecionado no grupo que
consiste de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il; 2-piperidina-1-
iletilaminocarbonil; 2,3-diidroxipropil ou 2-fluoro-1-
(fluorometil)etil, hidróxi-etil, fenilmetiloxietil, 3,4-
20 difluorofenilcarboniloxi-1-metiletil, e 2-hidróxi-1-
metiletil.

27. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por:
25 R^1 ser $C(J)N(R^{10})(R^{11})$ e R^{11} ser alquil opcionalmente
substituído, selecionado no grupo que consiste de
isopropil; beta-alanino, 2,3-diidroxipropil, e 2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil.

30 28. O COMPOSTO de acordo com qualquer das reivindicações
de 26 a 27, caracterizado por:

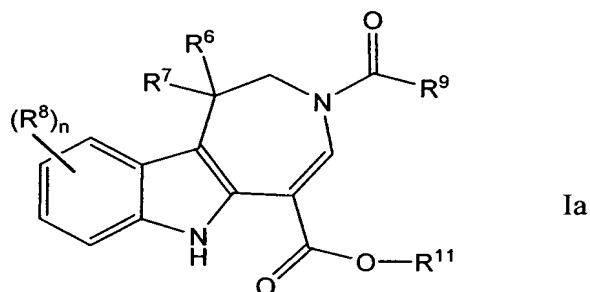
Q^1 ser selecionado no grupo que consiste de alquil
opcionalmente substituído e halogênio.

29. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

Q^1 ser selecionado no grupo que consiste de metil, cloro, bromo, fluoro e 3,4 difluoro.

5

30. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA Ia:



caracterizado por:

R^6 , R^7 ou R^{11} , cada um, ser alquil opcionalmente substituído; n ser 0; R^9 ser alquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído.

31. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por:

R^9 ser opcionalmente substituído com um ou mais Q^1 .

32. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:
 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidina-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(1-metilpiperidina-4-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 3-[4-(dimetilamino) butanoil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetra-hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

33. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 30,

caracterizado por:

R⁹ ser alquil opcionalmente substituído, aril
opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,
5 heterociclil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, ou heteroarilalquil
opcionalmente substituído.

34. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 33,
10 caracterizado por:

R⁹ ser selecionado em um grupo que consiste de metil,
etil, propil, isopropil, butil, isobutil, pentil,
ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil; dimetilaminopropil,
4-metilpentil e (3s,5s,7s)-triciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-il.

15

35. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 33,
caracterizado por:

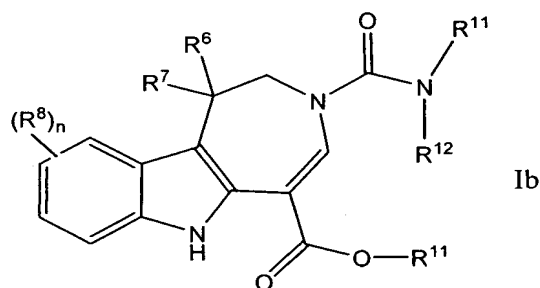
R⁹ ser opcionalmente substituído com um ou mais Q¹.

20 36. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 35,
caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:
1-metiletil 3-(ciclohexilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahydro-azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
25 3-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-butanoil-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 1,1-dimetil-3-pentanoil-1,2,3,6-
tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
30 3-(ciclopentil-carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
3-(2,2-dimetil propanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
3-(2-etilbutanoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-(3-metilbutanoil)-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-(cicloheptilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 5 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-propanoil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-
 [(3s,5s,7s)-triciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-ilcarbonil]-
 1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-
 10 metiletil 1,1-dimetil-3-(4-metilpentanoil)-1,2,3,6-tetra-
 hidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato.

37. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA Ib:



15 caracterizado por:

R^6 e R^7 , cada um ser, independentemente, alquil
 opcionalmente substituído, n ser de 0 a 3; R^8 ser alquil ou
 halo opcionalmente substituído; R^{11} ser hidrogênio ou
 alquil opcionalmente substituído; R^{12} ser alquil
 20 opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
 aralquil opcionalmente substituído, cicloalquil
 opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
 heterociclilalquil opcionalmente substituído.

25

38. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 37,
 caracterizado por:

R^{12} ser metil, etil, propil, isopropil, butil,
 isobutil, dimetilaminoetil, dimetilaminopropil,

dietilaminoetil, dietilamino, dimetilamino, 2-morfolina-4-iletel, 3-morfolina-4-ilpropil, 3-morfolina-4-ilpropil)amino, ou piperidinil.

5 39. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

R^{11} e R^{12} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados, formarem heterociclil opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído.

10

40. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

R^{11} e R^{12} serem selecionados no grupo que consiste de pirrolidina-1-il, 4-pirrolidina-1-il, piperidina-1-il, 4-
15 metilpiperazina-1-il, 4-etilpiperazina-1-il, 4-piperazina-1-il, 4-propilpiperazina-1-il, piperidina-3-il, piperidinil, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il e azepanil.

20 41. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

R^{11} e R^{12} , juntos, serem opcionalmente substituídos com um ou mais Q^1 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente
25 substituído, heterociclil opcionalmente substituído e heterociclilalquil opcionalmente substituído.

42. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por:

30 Q^1 ser metil, etil, propil, dietilamino, dimetilamino, dietilaminometil, dietilaminoetil, dimetilamino-propiloximetil, fenil, fenilmetil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, 2-oxo-2-pirrolidina-1-iletel, e morfolino-4-

metil.

43. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por:

- 5 o composto ser selecionado no grupo que consiste de:
- 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-pirrolidina-1-ilpiperidina-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetra-hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperidina-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([(3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-(pirrolidina-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazina-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([(2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(3-morfolina-4-ilpropil)amino}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([(2-morfolina-4-iletil)amino}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-etilpiperazina-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-(piperazina-1-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([(2-(dietilamino)etil](etil)amino}carbonil)-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(1-metilpiperidina-4-
 il)metil]piperazina-1-il}carbonil)-1,2,3,6-tetraidro-
 azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 5 dimetil-3-{[4-(1-metiletil)piperazina-1-il]carbonil}-
 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-propilpiperazina-1-
 il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 9-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-
 10 metilpiperazina-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-{[4-
 (dietilamino) piperidina-1-il]carbonil}-1,1-dimetil-
 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 8-fluoro-1,1-dimetil-3-[(4-metilpiperazina-1-
 15 il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-etilpiperazina-1-
 il)carbonil]-8-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 dimetil-3-{[4-(2-oxo-2-pirrolidina-1-ilettil)piperazina-1-
 20 il]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-({4-[2-(dietilamino)
 etil]piperazina-1-il}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetra-
 hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-{[3-
 (dimetilamino) piperidina-1-il]carbonil}-1,1-dimetil-
 25 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 3-(azepan-1-ilcarbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-{[4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-
 il]carbonil}-1,2,3,6-tetraidroazepino [4,5-b]indolo-5-
 30 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-metil-1,4-
 diazepan-1-il)carbonil]-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-
 (morfolina-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(dimetilamino)

metil]piperidina-1-il}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({(3S)-3-[(dimetilamino)metil]piperidina-1-il}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({(3R)-3-[(dimetilamino)metil]piperidina-1-il}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(dietilamino)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[3-(morfolina-4-ilmetil)piperidina-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3S)-piperidina-3-ilamino]carbonil}-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-{[3-({[3-(dimetilamino)propil]oxi}metil)piperidina-1-il]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(piperidina-3-ilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3R)-3-(morfolina-4-ilmetil)piperidina-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[(3R)-3-(piperidina-1-ilmetil)piperidina-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[4-(fenilmetil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 3-[(3'R)-1,3'-bipiperidina-1'-ilcarbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

44. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

R^6 e R^7 , cada um ser, independentemente, alquil opcionalmente substituído; n ser 0; R^{11} ser, independentemente, hidrogênio ou alquil opcionalmente

substituído; R^{12} ser alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquilalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou aralquil opcionalmente substituído.

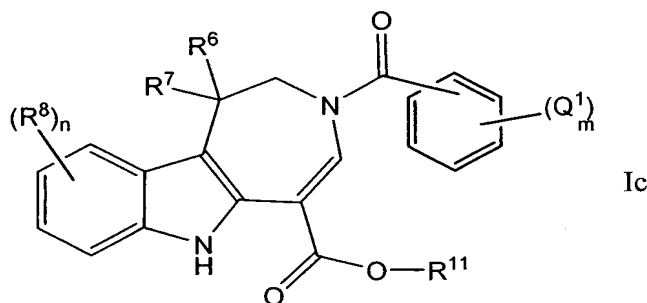
5

45. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:

- 10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(propilamino)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(ciclopentilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(ciclohexilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-
15 [(cicloheptilamino) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(fenilmetil)amino]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

20 46. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA Ic:



caracterizado por:

- 25 R^6 e R^7 cada um ser, independentemente, alquil opcionalmente substituído, n ser de 0 a 3; R^8 ser alquil opcionalmente substituído ou halo, e Q^1 ser independentemente hidroxil, halogênio, haloalquil, haloalcóxi, alquil opcionalmente substituído, alcoxi, ciano, aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente

substituído, ou heterocicliclalquil opcionalmente substituído, e m ser de 0 a 3.

47. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por:

- 5 Q1 ser selecionado no grupo que consiste de: hidroxil, ciano, 2-metil; 3-metil; metilpiperazinil, 3-clorometil, 3,4-difluoro; 3-metil, 4-metil; 2-metiloxi; 3-metiloxi; 4-metiloxi; 3-fluoro-4-metil; 4-fluoro-3-metil; 2-trifluorometiloxi; 2-cloro; 3-cloro; 4-cloro; 2,4-dicloro;
- 10 2-cloro-3,6-difluoro, 3-cloro-2,6-difluoro, 2-fluoro; 3-fluoro; 2-bromo; 3-trifluorometil; 2,3-difluoro; 2,4-difluoro; 2,5-difluoro; 2,6-difluoro; 3,4-difluoro; 3,6-difluoro; 3,4-difluoro; 2,3-difluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-4-trifluorometil; 2-fluoro-3-trifluorometil; 3-
- 15 fluoro-5-trifluorometil; 2,5-bistrifluorometil; 3,5-bistrifluorometil; 3-cloro-2-fluoro-4-trifluorometil; 3-fluoro-4-trifluorometil; 4-fluoro-3-trifluorometil; 4-fluoro-2-trifluorometil; 2-cloro-4-fluoro; 3-cloro-4-fluoro; 2-trifluorometil; 4-trifluorometil; 2,3,4-trifluoro;
- 20 2,4,6-trifluoro; 2,4,5-trifluoro; 3,4-bis(metiloxi); 3-fenilmetiloxi; ou metiloxifenilmetiloxi.

48. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por:

- 25 o composto ser selecionado no grupo que consiste de: 1-metiletil 3-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-(fenilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
- 30 metiletil 3-[(2-fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,2,3,6-

tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-[(2-clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2-
 bromofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino
 5 [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-
 metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-
 (metiloxi)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(2-
 10 [(trifluorometil)oxi]fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2-
 fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-
 fluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 15 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,4-
 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,3-
 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,6-
 20 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,5-
 difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 dimetil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetra-
 25 hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 dimetil-3-[(2,4,6-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetra-
 hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 dimetil-3-[(2,4,5-trifluorofenil)carbonil]-1,2,3,6-tetra-
 hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-
 30 clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-
 clorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-
 fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-

1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 3-([3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-
1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((3-metilfenil)
5 carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-((4-
metilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-
(metiloxi)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-
10 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-
(metiloxi)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 3-((3,4-difluorofenil)carbonil)-
1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida; 1-metiletil 3-([3,4-
15 bis(metiloxi)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-3-((3,4-
difluorofenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
azepino[4,5-b]indol-5-il}etanona; 1-metiletil 1,1-dimetil-
3-((5-metilisoxazol-3-il)carbonil)-1,2,3,6-
20 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
3-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 3-((2-cloro-4-fluorofenil)carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
25 metiletil 3-([3-(clorometil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2-
cloro-1-3-((3,4-difluorofenil)carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indol-5-il}etanona; metil
3-((3,4-difluorofenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
30 tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
1,1-dimetil-3-((3-((fenilmetil)oxi)fenil)carbonil)-1,2,3,6-
tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
1,1-dimetil-3-([3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-
tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil

3-[(3-fluoro-4-metilfenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[3-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[2,5-bis(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[[2,3-difluoro-4-(trifluorometil) fenil] carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-idroksifenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-cianofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,4-diclorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-fluoro-3-metilfenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-cloro-2,6-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-cloro-4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-diclorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-cloro-2,5-difluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-

carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-bromo-4-fluorofenil) carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 3-[[3,4-difluoro-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)fenil]carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

49. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por:

R^6 e R^7 , cada um independentemente ser alquil
 10 opcionalmente substituído; n ser 0, R^9 ser aril
 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
 substituído, heterociclil opcionalmente substituído,
 heterociclilalquil opcionalmente substituído, heteroaril
 opcionalmente substituído ou heteroarilalquil opcionalmente
 15 substituído.

50. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 49, caracterizado por:

R^9 ser opcionalmente substituído com um ou mais Q1
 20 selecionado(s) no grupo que consiste de alquil
 opcionalmente substituído, halogênio e haloalquil.

51. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 50, caracterizado por:

25 R^9 ser 1,3-benzodioxol-5-il ou metilisoxazol-3-il.

52. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 49, caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:
 30 1-metiletil 3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-1,1-dimetil -
 1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)carbonil] -
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-

5-il)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

5

53. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por:

R6 e R7, cada um, ser independentemente alquil
opcionalmente substituído; n ser 0, R10 ser,
10 independentemente, alquil opcionalmente substituído, Q1
ser, independentemente, alquil opcionalmente substituído,
halogênio, aril opcionalmente substituído, aralquil
opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente
15 substituído; e m ser de 0 a 3.

54. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por:

Q¹ ser 3,4-difluoro; 4-piperidina-4-il, 3-piperidina-
20 4-il, 3-piperidina-4-ilmetil, piperidina-4-ilmetil,
dimetilaminometil, dietilaminometil, dimetilaminoetiloxi,
dimetilaminopropiloxi, dietilaminopropiloxi, 4-metil-
sulfonilpiperazina-1-il, 3-azepan-1-ilmetil, 4-metil-1,4-
diazepan-1-il, 3-pirrolidina-1-iletal, 4-metilpiperazina-1-
25 ilmetil; 4-etilpiperazina-1-ilmetil; 3-piperazina-1-
ilmetil; morfolina-4-ilmetil; 3-morfolina-4-ilmetil; 2-
morfolina-4-iletaloxi; 2-piperidina-1-iletaloxi; 3-
morfolina-4-ilpropiloxi 1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometil-
1H-pirazol-1-il, 4-acetilpiperazina-1-ilmetil; metil-
30 benzotriazolil, dimetiletaloxycarbonil-piperazina-1-
ilmetil, 4-fenilsulfonilpiperazina-1-ilmetil, 4-fluoro-
fenilsulfonilpiperazina-1-il, 4-etilsulfonilpiperazina-1-
ilmetil, 4-ciclopropil carbonilpiperazina-1-ilmetil, 2-
metilpropanoilpiperazina-1-ilmetil, 4-fenilcarbonil

piperazina-1-ilmetil, 3-azocan-1-ilmetil, 4-acetil-1,4-diazepan-1-il, 4-fenilamino carbonilpiperazina-1-ilmetil; 4-etilaminocarbonilpiperazina-1-ilmetil; 3-piperidina-1-ilpropiloxi, 2-pirrolidina-1-iletiloxi; 3-piperidina-1-ilpropiloxi; ou 3-morfolina-4-ilpropiloxi.

55. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:

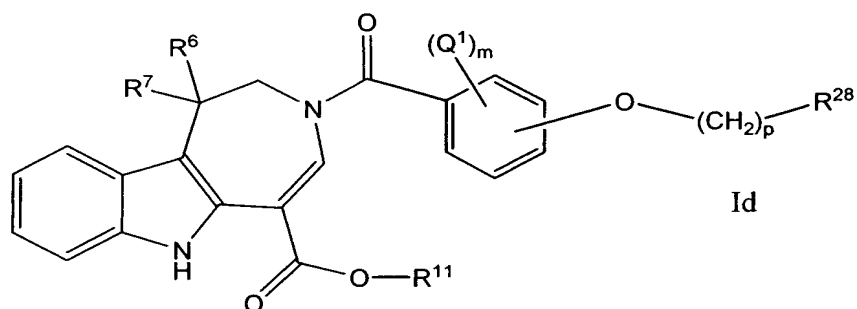
- 10 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(4-piperidina-4-ilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-piperidina-4-ilfenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato;
- 15 1-metiletil 3-({4-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(diethylamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino
- 20 [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(pirrolidina-1-ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-(piperidina-1-ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
- 25 1,1-dimetil-3-({3-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(4-etilpiperazina-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
- 30 1,1-dimetil-3-({3-(morfolina-4-ilmetil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetrahydro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-([4-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil)-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-([3-([4-acetilpiperazina-1-il)metil]fenil)carbonil)-1,1-
 5 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-([3-([3-
 (dimetilamino)propil]oxi)fenil)carbonil)-1,1-dimetil-
 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-([3-([4-(metilsulfonil)piperazina-
 10 1-il]metil)fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([3-(azepan-1-
 ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-([3-([4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil)
 15 carbonil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-([2-fluoro-5-(morfolina-4-
 ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-([4-fluoro-3-(morfolina-4-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-
 20 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([1-metil-1H-1,2,3-
 benzotriazol-5-il)carbonil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([4-[4-
 (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil) carbonil)-1,2,3,6-
 25 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-([3-([2-piperidina-1-
 iletil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-([2-
 morfolina-4-iletil)oxi]fenil)carbonil)-1,2,3,6-
 30 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-([2-fluoro-5-(piperidina-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-([4-fluoro-3-(piperidina-1-
 ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-

tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-({3-[(4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)piperazina-1-
 il]metil}fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 5 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilsulfonil)piperazina-1-
 il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([3-[(4-(4-
 fluorofenil)sulfonil]piperazina-1-il]metil)fenil]carbonil)-
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 10 carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-[(4-(
 etilsulfonil)piperazina-1-il]metil}fenil)carbonil]-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-[(4-(
 ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]metil}fenil)carbonil]-
 15 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(2-
 metilpropanoil)piperazina-1-il]metil}fenil)carbonil]-
 1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilcarbonil)piperazina-
 20 1-il]metil}fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([3-(azocan-1-
 ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-([3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil}fenil]carbonil)-
 25 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-([3-(piperazina-1-
 ilmetil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([3,4-difluoro-5-[(2-
 morfolina-4-iletil)oxi]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 30 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-([3,4-difluoro-5-[(2-piperidina-1-
 iletil)oxi]fenil]carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-([4-[(2-morfolina-4-

iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(2-
 piperidina-1-iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 5 1,1-dimetil-3-({3-[(3-morfolina-4-
 ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-({4-
 [(fenilamino)carbonil]piperazina-1-
 il)metil)fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 10 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-({4-
 [(etilamino)carbonil]piperazina-1-il)metil)fenil}carbonil)-
 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato;
 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-piperidina-1-
 15 ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-({2-
 (dimetilamino)etil)oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-[(3-({3-(dietilamino)propil)oxi}fenil)carbonil]-1,1-
 20 dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(4-({3-
 (dimetilamino)propil)oxi}fenil)carbonil]-1,1-dimetil-
 1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(2-pirrolidina-1-
 25 iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-
 piperidina-1-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-({4-[(3-morfolina-4-
 30 ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato.

56. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA Id:



57. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 56, caracterizado por:

- 5 R^6 e R^7 serem, cada um independentemente, alquil
opcionalmente substituído; R^{11} ser, independentemente,
alquil opcionalmente substituído; p ser de 1 a 3, m ser de
0 a 3; Q^1 ser alquil opcionalmente substituído ou halo, e
 R^{28} ser alquil opcionalmente substituído, aril
10 opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, heterociclil opcionalmente substituído, ou
heterociclilalquil opcionalmente substituído.

58. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 56,
15 caracterizado por:

R^{28} ser fenil, dimetilamino, dietilamino, N-etil, N-
metil amino, morfolinil, piperidinil, piperazinil,
pirrolidinil, morfolinil ou 4-metiloxifenil.

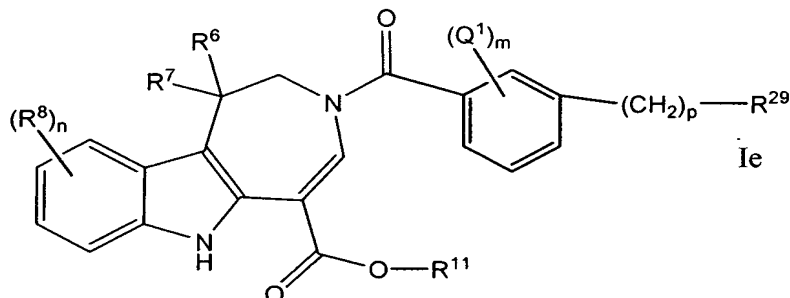
20 59. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 56,
caracterizado por:

- ser selecionado no grupo que consiste de: 1-metiletil
1,1-dimetil-3-({3-[(fenilmetil)oxi]fenil} carbonil)-
1,2,3,6-tetra-hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
25 metiletil 3-[(3-{[2-(dimetilamino) etil]oxi}fenil)
carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-{[3-
(dimetilamino)propil]oxi}fenil) carbonil]-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-

metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(2-piperidina-1-iletil)oxi]
 fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(2-morfolina-4-
 iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidro-azepino[4,5-
 5 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3,4-difluoro-5-
 ([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)fenil}carbonil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-({3,4-difluoro-5-[(2-morfolina-
 4-iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 10 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 3-({3,4-difluoro-5-[(2-piperidina-1-iletil)oxi]fenil}
 carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(2-
 morfolina-4-iletil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidro-
 15 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 dimetil-3-({4-[(2-piperidina-1-iletil)oxi]fenil}carbonil)-
 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-morfolina-4-ilpropil)oxi]
 fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 20 carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(3-piperidina-
 1-ilpropil)oxi]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({4-[(2-
 (dimetilamino)etil)oxi]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 25 3-[(3-[(3-(dietilamino)propil)oxi]fenil}carbonil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-({4-[(3-(dimetilamino)
 propil]oxi]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetraidro-
 azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-
 30 dimetil-3-({4-[(2-pirrolidina-1-iletil)oxi]fenil}carbonil)-
 1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-piperidina-1-ilpropil)oxi]
 fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetraidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; e 1-metiletil 1,1-dimetil-3-({4-[(3-morfolina-

4-ilpropil)oxil]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-
azepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

60. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA Ie:



caracterizado por:

R^6 e R^7 serem, cada um independentemente, alquil
opcionalmente substituído; n ser 0; cada R^{11} ser
independentemente alquil opcionalmente substituído; p ser
de 1 a 3; R^{29} ser halogênio, alquil opcionalmente
substituído, aril opcionalmente substituído, aralquil
opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente
substituído, ou heterociclilalquil opcionalmente
substituído.

61. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 60,
caracterizado por:

R^{29} ser dimetilamino, dietilamino, N-etil, N-metil
amino, cloro, morfolinil, piperidinil, piperazinil,
piperazina-1-ilmetil, piperazina-1-iletal, pirrolidinil,
morfolinil, metiloxifenil; 4-acetilpiperazina-1-il; 4-
metilsulfonilpiperazina-1-il; azepanil; azocan-1-il; 4-
metil-1,4-diazepan-1-il; 4-acetil-1,4-diazepan-1-il;
dimetiletiloxi carbonilpiperazina-1-il; 4-fenilsulfonil
piperazina-1-il; 4-fluorofenilsulfonilpiperazina-1-il;
etilsulfonil piperazina-1-il; ciclopropilcarbonil
piperazina-1-il; 2-metilpropanoil piperazina-1-il;
fenilcarbonil piperazina-1-il; 4-
fenilaminocarbonilpiperazina-1-il; ou 4-

etilaminocarbonilpiperazina-1-il; Q¹ ser halogênio ou alquil
opcionalmente substituído, e m ser de 0 a 3.

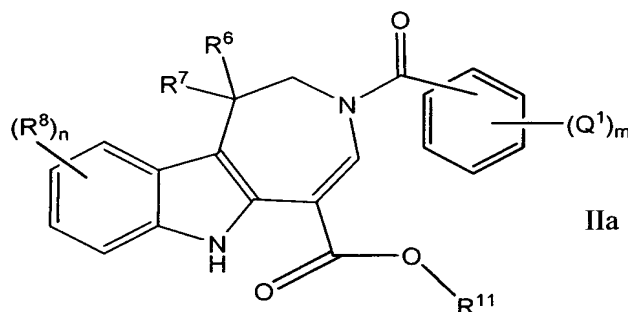
62. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 60,
5 caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:
1-metiletil 3-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-
dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxilato; 1-metiletil 3-{{3-(clorometil)fenil}carbonil}-
10 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(dietilamino)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
1,1-dimetil-3-{{3-(pirrolidina-1-ilmetil)fenil}carbonil}-
15 1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 1,1-dimetil-3-{{3-(piperidina-1-
ilmetil)fenil}carbonil}-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato;
1-metiletil 1,1-dimetil-3-({3-[(4-metilpiperazina-1-
20 il)metil]fenil}carbonil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(4-
etilpiperazina-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 1,1-dimetil-3-{{3-(morfolina-4-
25 ilmetil)fenil}carbonil}-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(4-
acetilpiperazina-1-il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-
1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
metiletil 1,1-dimetil-3-{{3-[(4-(metilsulfonil)piperazina-
30 1-il]metil}fenil}carbonil]-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-
b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-{{3-(azepan-1-
ilmetil)fenil}carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-
tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
1,1-dimetil-3-({3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}

carbonil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-{[2-fluoro-5-(morfolina-4-
 ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 5 3-{[4-fluoro-3-(morfolina-4-ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-{[2-fluoro-5-(piperidina-1-
 ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-
 10 {[4-fluoro-3-(piperidina-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-({3-[(4-[(1,1-
 dimetiletil)oxi]carbonil]piperazina-1-
 il)metil]fenil)carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 15 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(fenilsulfonil)piperazina-1-
 il]metil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-([3-[(4-
 fluorofenil)sulfonil]piperazina-1-il]metil)fenil]carbonil)-
 20 1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-[(4-
 (etilsulfonil)piperazina-1-il]metil)fenil)carbonil]-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-[(3-[(4-(ciclopropilcarbonil)
 25 piperazina-1-il]metil)fenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil
 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-(2-metilpropanoil)piperazina-1-
 il]metil)fenil)carbonil]-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-
 b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-[(3-[(4-
 30 (fenilcarbonil)piperazina-1-il]metil)fenil)carbonil]-
 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-
 metiletil 3-([3-(azocan-1-ilmetil)fenil]carbonil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxilato; 1-metiletil 3-([3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-

il)metil]fenil}carbonil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[3-(piperazina-1-ilmetil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 1,1-dimetil-3-{[3-({4-[(fenilamino)carbonil]piperazina-1-il}metil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 1-metiletil 3-{[3-({4-[(etilamino)carbonil]piperazina-1-il}metil)fenil]carbonil}-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

63. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA IIa:



caracterizado por:

15 cada R^6 e R^7 ser, independentemente, alquil
opcionalmente substituído, n ser 0, R^{11} ser,
independentemente, alquil opcionalmente substituído, aril
opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente
substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou
20 heterociclilalquil opcionalmente substituído.

64. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 63,
caracterizado por:

25 R^8 ser 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il; 2-piperidina-1-
iletilaminocarbonil; 2,3-dihidroxipropil ou 2-fluoro-1-
(fluorometil)etil, hidroxietil, fenilmetiloxietil, 3,4-
difluorofenil carboniloxi-1-metiletil, ou 2-hidroxi-1-
metiletil.

65. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 63, caracterizado por:

Q¹ ser halogênio ou alquil opcionalmente substituído, e m ser de 0 a 3.

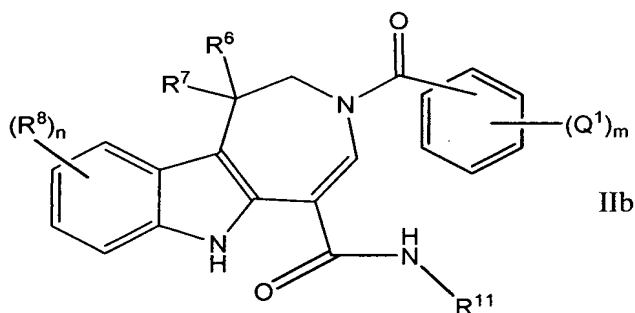
5

66. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 63, caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:

(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2,3-dihidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; (2R)-2,3-dihidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2-fluoro-1-(fluorometil)etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([(2-piperidina-1-iletil)amino]carbonil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; (2S)-2,3-dihidroxipropil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2-hidroxi-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2-([(3,4-difluorofenil)carbonil]oxi)-1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 2-[(fenilmetil)oxi]etil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; e 2-hidroxietil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

67. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA IIb:



caracterizado por:

cada R^6 e R^7 ser, independentemente, alquil
 opcionalmente substituído, n ser de 0 a 3; R^{11} ser alquil
 5 opcionalmente substituído ou halo; Q^1 ser halogênio ou
 alquil opcionalmente substituído e m ser de 0 a 3.

68. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 67,
 caracterizado por:

10 Q^1 ser metil, cloro, fluoro, bromo, ou 3,4-difluoro.

69. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 67,
 caracterizado por:

R^{10} ser isopropil; beta-alanina, 2,3-dihidroxiampil;
 15 ou 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil.

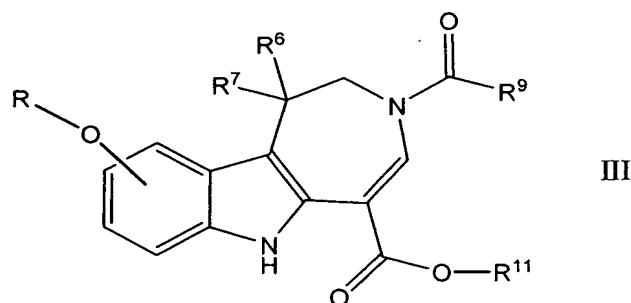
70. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 67,
 caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de N-
 20 ({3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6-
 hexahidro-azepino[4,5-b]indolo-5-il}carbonil)-beta-alanina;
 N-({3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetra-hidroazepino[4,5-b]indol-5-il}carbonil)-beta-alanina;
 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-N-[(2,3-
 25 dihidroxipropil)oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida; 3-[(3,4-
 difluorofenil)carbonil]-N-(2,3-dihidroxiampil)-1,1-
 dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-
 carboxamida; 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-N-[2-hidroxi-

1-(hidroximetil)etil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetra-
hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida; e 3-[(3,4-
difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-N-(1-metiletil)-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxamida.

5

71. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA III:



caracterizado por:

10 cada R^6 e R^7 ser, independentemente, alquil
opcionalmente substituído, R^9 ser aril opcionalmente
substituído; R ser independentemente, hidrogênio, alquil
opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
aralquil opcionalmente substituído, heterociclil
opcionalmente substituído, ou heterociclilalquil
15 opcionalmente substituído e R^{11} ser, independentemente,
alquil opcionalmente substituído.

72. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 71,
caracterizado por:

20 R ser 2-(dimetilamino) etilaminocarbonil; 1,1-
dimetiletiloxicarbonil; 2-dietil aminoetilaminocarbonil;
dimetilaminopropil; dimetilaminoetil; metilamino carbonil;
dietilaminoetil, metiloxietil; dimetilaminopropilamino-
carbonil; fenilmetil; hidroxil; ou 2-pirrolidinil-1-
25 ilaminocarbonil.

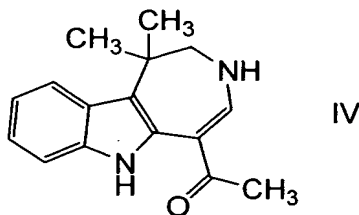
73. O COMPOSTO de acordo com a reivindicação 71,
caracterizado por:

o composto ser selecionado no grupo que consiste de:

- 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-([2-(dimetilamino)etil] amino)carbonil)oxi]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluoro-fenil)carbonil]-8-([1,1-dimetiletil] oxi)carbonil)oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 8-([2-(dietilamino)etil]amino) carbonil)oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-8-([3-(dimetilamino)propil]oxi)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([1,1-dimetil-8-([2-(dietilamino)etil]oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 8-([3-(dietilamino)propil]oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 8-([3-(dietilamino)propil]oxi)-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([2-(metiloxi)etil]oxi)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 8-([3-(dietilamino)propil]amino)carbonil)oxi]-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-9-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,6-tetrahidroazepino [4,5-b]indolo-5-carboxilato; 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-9-hidroxi-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato, e 1-metiletil 3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-1,1-dimetil-8-([2-

pirrolidina-1-iletíl)amino]carbonil}oxi)-1,2,3,6-tetra-hidroazepino[4,5-b]indolo-5-carboxilato.

74. O COMPOSTO QUE TEM A FÓRMULA IV:



5

75. UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por:

a composição farmacêutica consistir de um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis e um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10

76. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 75, caracterizada por:

15

a composição farmacêutica consistir ainda de, no mínimo, um agente ativo adicional selecionado entre agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes elevadores do HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores da biossíntese do colesterol, inibidores da HMG CoA redutase, inibidores da acil-coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inibidores da absorção de colesterol, sequestradores de ácido biliar, indutores do receptor da lipoproteína de baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato, gemfibrozil, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, Beta-bloqueadores, agentes anti-diabetes, sulfonilurêias, biguanidas, tiazolidinadionas, ativadores de PPAR α , PPAR β e PPAR γ , desidroepiandrosterona, anti-glucocorticóides, inibidores de TNF α , inibidores de α -glucosidase, pramlintida,

20

25

30

amilina, insulina, antagonistas da angiotensina II, inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores da agregação plaquetária, antagonistas do receptor de fibrinogênio, agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR α , agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR β , fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas de adrenoceptores β_3 , sibutramina, inibidores de lipase gastrointestinal, neuropeptídeo Y, enterostatina, colecitocinina, bombesina, amilina, agonistas ou antagonistas do receptor de histamina H_3 , agonistas ou antagonistas do receptor de dopamina D2, hormônio estimulador de melanócitos, fator de liberação de corticotrofina, leptinas, galanina ou ácido gama amino-butírico (GABA, do inglês Gamma Amino Butyric Acid), aspirina ou derivados de ácido fólico.

77. UM MÉTODO PARA TRATAR, PREVENIR, INIBIR OU MELHORAR UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO EM QUE ESTEJA IMPLICADA A ATIVIDADE DE RECEPTOR NUCLEAR, caracterizado por:

o método consistir em administrar a um sujeito que disso tenha necessidade uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

78. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por:

o dito receptor nuclear ser o receptor farnesoid X.

79. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 78, caracterizado por:

o método consistir ainda em administrar no mínimo um agente ativo adicional selecionado entre agentes anti-

hiperlipidêmicos, agentes elevadores de HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores da biossíntese do colesterol, inibidores da HMG CoA redutase, inibidores da acil-coenzima A colesterol aciltransferase
 5 (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inibidores da absorção de colesterol, seqüestradores de ácido biliar, indutores do receptor da lipoproteína de baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B6, vitamina B12,
 10 vitamina C, vitamina E, Beta-bloqueadores, agentes anti-diabetes, sulfoniluréias, biguanidas, tiazolidinadionas, ativadores de PPAR α , PPAR β e PPAR γ , desidroepiandrosterona, anti-glucocorticóides, inibidores de TNF α , inibidores de α -glucosidase, pramlintida, amilina, insulina, antagonistas
 15 da angiotensina II, inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores da agregação plaquetária, antagonistas do receptor de fibrinogênio, agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR α , agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR β ,
 20 fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas de adrenocetores β_3 , sibutramina, inibidores de lipase gastrointestinal, neuropeptídeo Y, enterostatina, colecitocinina, bombesina, amilina, agonistas ou
 25 antagonistas do receptor de histamina H₃, agonistas ou antagonistas do receptor de dopamina D2, hormônio estimulador de melanócitos, fator de liberação de corticotrofina, leptinas, galanina ou ácido gama amino-butírico (GABA, do inglês Gamma Amino Butyric Acid),
 30 aspirina ou derivados de ácido fíbrico, simultaneamente, antes ou depois da administração do composto.

80. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por:

o composto ser um agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista parcial ou antagonista do receptor farnesoid X.

5 81. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por:

10 a doença ou distúrbio serem selecionados entre hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, lipodistrofia, aterosclerose, doença aterosclerótica, eventos de doença aterosclerótica, doença cardiovascular aterosclerótica, síndrome X, diabetes mellitus, diabetes tipo II, insensibilidade à insulina, hiperglicemia, colestase e obesidade.

15 82. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

a referida doença ou distúrbio ser hiperlipidemia.

20 83. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

a referida doença ou distúrbio ser hipertrigliceridemia.

25 84. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

a referida doença ou distúrbio ser hipercolesterolemia.

30 85. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

a referida doença ou distúrbio ser obesidade.

86. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

a referida doença ou distúrbio ser colestase.

87. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por:

5 o método consistir ainda na administração de, no mínimo, um agente ativo adicional selecionado entre fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas de adrenoceptores β_3 , sibutramina, inibidores de
10 lipase gastrointestinal, agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR α , agonistas, antagonistas ou agonistas parciais de LXR β , neuropeptídeo Y, enterostatina, colecitocinina, bombesina, amilina, agonistas ou antagonistas do receptor de histamina H_3 ,
15 agonistas ou antagonistas do receptor de dopamina D2, hormônio estimulador de melanócitos, fator de liberação de corticotrofina, leptinas, galanina ou ácido gama amino-butírico (GABA simultaneamente, antes ou depois da administração do composto.

20

88. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por:

a doença ou distúrbio ser selecionado no grupo que consiste de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia,
25 hipercolesterolemia e dislipidemia.

89. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 88, caracterizado por:

o método consistir também em administrar, no mínimo,
30 um agente ativo adicional selecionado entre agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes elevadores de HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores da biossíntese do colesterol, inibidores da HMG CoA redutase, inibidores da acil-coenzima A colesterol aciltransferase,

probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida,
 inibidores da absorção de colesterol, seqüestradores de
 ácido biliar, indutores do receptor de lipoproteína de
 baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato,
 5 cipo-fibrato, gemfibrozil, vitamina B6, vitamina B12,
 vitaminas anti-oxidantes, Beta-bloqueadores, agentes anti-
 diabetes, antagonistas da angiotensina II, inibidores da
 enzima conversora da angiotensina, inibidores da agregação
 plaquetária, antagonistas do receptor de fibrinogênio,
 10 aspirina, agonistas, agonistas parciais ou antagonistas de
 LXR α , agonistas, agonistas parciais ou antagonistas de LXR
 β , ou derivados de ácido fíbrico, simultaneamente, antes ou
 depois da administração do composto da reivindicação 1.

15 90. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77,
 caracterizado por:

a doença ou distúrbio ser selecionado no grupo que
 consiste de aterosclerose, doença aterosclerótica, eventos
 de doença aterosclerótica e doença cardiovascular
 20 aterosclerótica.

91. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 77,
 caracterizado por:

a doença ou distúrbio ser selecionado no grupo que
 25 consiste de síndrome X, diabetes mellitus, diabetes tipo
 II, insensibilidade à insulina, e hiperglicemia.

92. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 91,
 caracterizado por:

30 o método consistir ainda em administrar pelo menos um
 agente ativo adicional selecionado entre sulfoniluréias, bi-
 ganidas, tiazolidinadionas; ativadores de PPAR α , PPAR β e
 PPAR γ ; agonistas, agonistas parciais ou antagonistas de LXR
 α , agonistas, agonistas parciais ou antagonistas de LXR β ,

desidroepiandrosterona; anti-glucocorticóides; inibidores de TNF α , inibidores de α -glucosidase, pramlintida, amilina, ou insulina, simultaneamente, antes ou depois da administração do composto da reivindicação 1 ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

93. UM MÉTODO PARA REDUZIR OS NÍVEIS DO COLESTEROL PLASMÁTICO EM UM SUJEITO QUE NECESSITE, caracterizado por:

o método consistir em administrar uma quantidade eficaz do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

94. UM MÉTODO PARA REDUZIR OS NÍVEIS DE TRIGLICÉRIDES PLASMÁTICOS EM UM SUJEITO QUE DISSO NECESSITE, caracterizado por:

o método consistir em administrar uma quantidade eficaz do composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

95. UM MÉTODO PARA TRATAMENTO, PREVENÇÃO, INIBIÇÃO OU MELHORA DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO QUE SEJA AFETADO POR NÍVEIS ANORMAIS DE COLESTEROL, TRIGLICÉRIDES OU ÁCIDO BILIAR, caracterizado por:

o método consistir em administrar a um sujeito que disso necessite, uma quantidade eficaz do composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

96. UM MÉTODO PARA MODULAR O METABOLISMO, CATABOLISMO, SÍNTESE, ABSORÇÃO, REABSORÇÃO, SECREÇÃO OU EXCREÇÃO DE COLESTEROL EM UM MAMÍFERO, caracterizado por:

o método consistir em administrar uma quantidade eficaz do composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 73, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

97. UM MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DO RECEPTOR
5 FARNESOID X, caracterizado por:

o método promover o contato de uma célula com o composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 77, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10 98. O COMPOSTO DE ACORDO COM A REIVINDICAÇÃO 1, caracterizado por:

o composto ser selecionado entre os compostos da Tabela I.

FIGURA 1

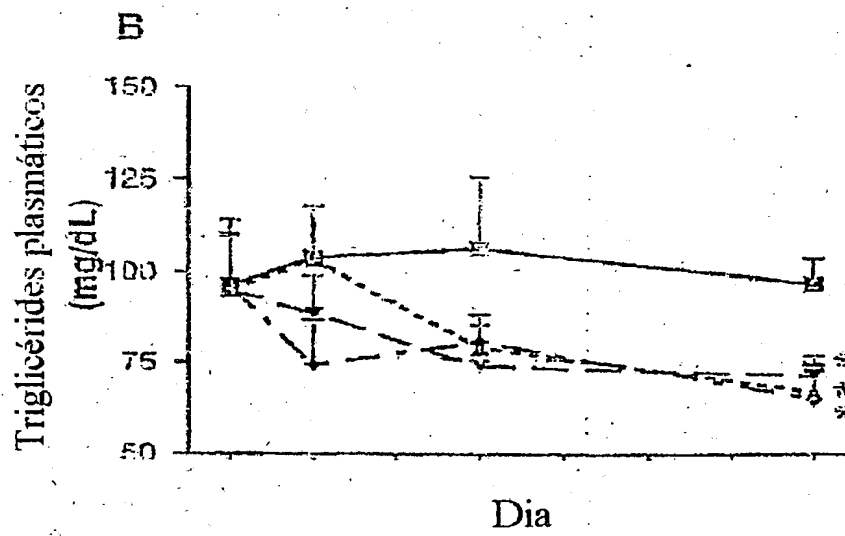
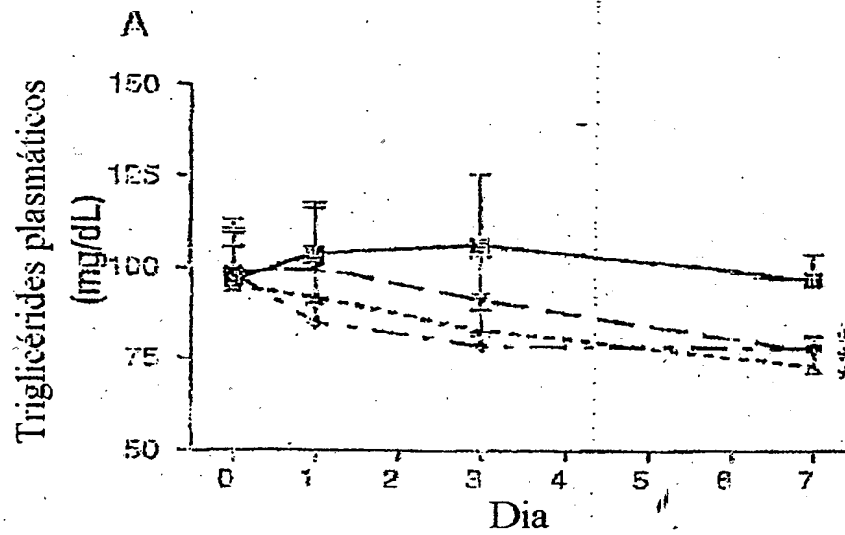


FIGURA 2

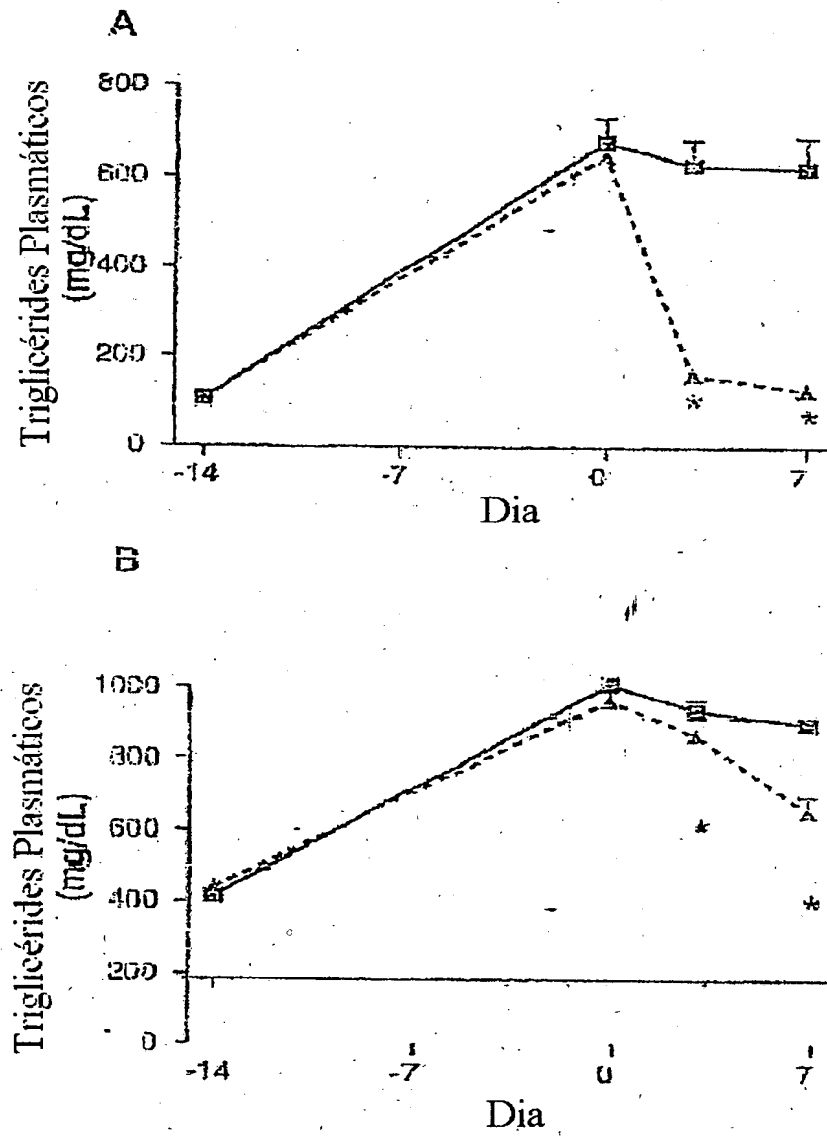
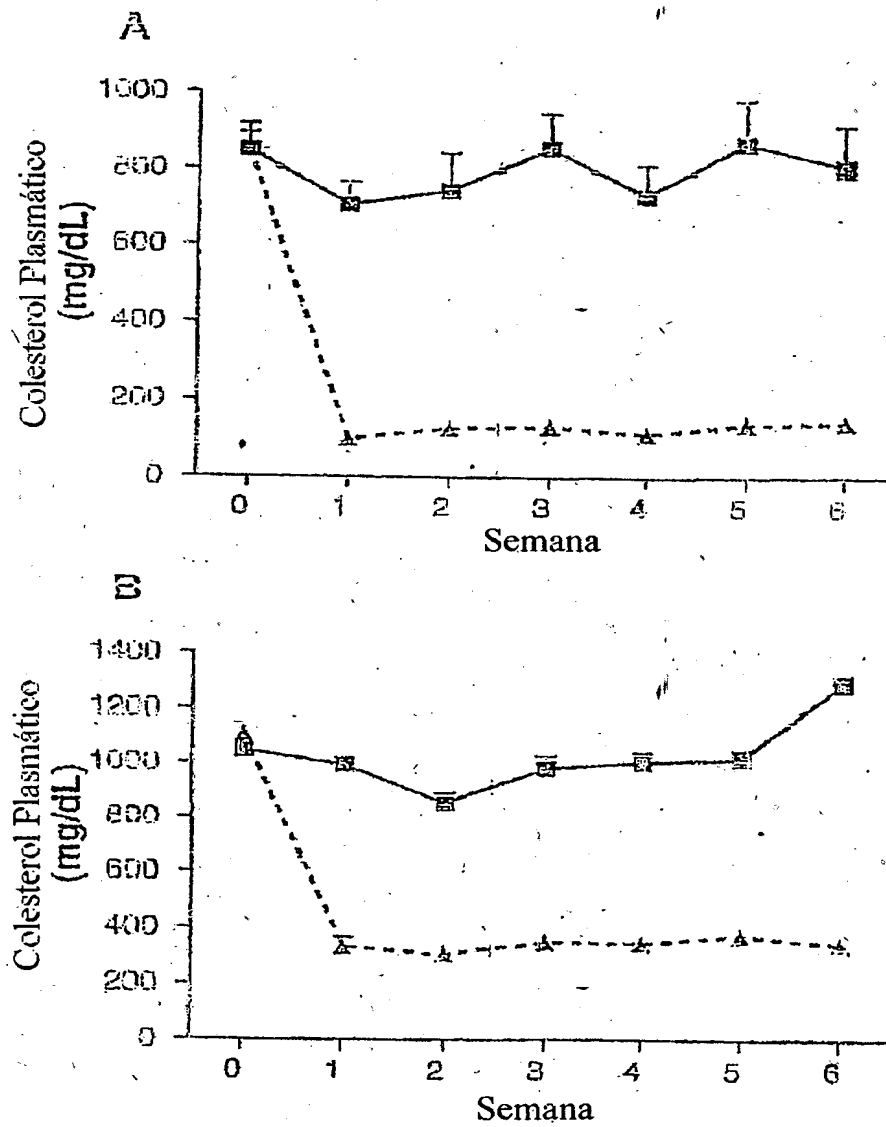
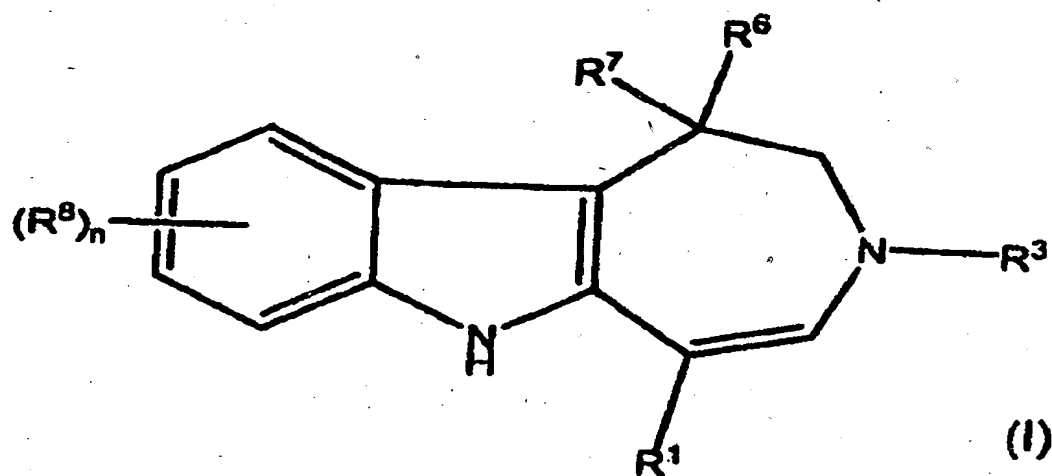


FIGURA 3





J

RESUMO

DERIVADOS DE AZEPINOINDOLO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS -
Provêm-se compostos, composições e métodos para modular a
atividade de receptores. Em especial, provêm-se compostos e
5 composições para modular a atividade de receptores e para o
tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintomas de
doença ou distúrbio diretamente ou indiretamente
relacionados com a atividade dos receptores.