



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

(21) **PI 0712737-5 A2**



\* B R P I O 7 1 2 7 3 7 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 13/06/2007  
(43) Data da Publicação: 08/05/2012  
(RPI 2157)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 213/85  
A61K 31/465  
C07D 401/12  
C07D 401/14  
C07D 405/12  
C07D 405/14  
C07D 409/14  
C07D 413/14  
C07D 417/12  
C07D 417/14  
C07D 471/04

(54) **Título:** COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO E TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 13/06/2006 US 813,060

(73) **Titular(es):** Wyeth

(72) **Inventor(es):** Allan Wissner, Amarnauth Shastrie Prashad, Biqi Wu, Chuan S. Niu, Derek Cecil Cole, Diane Harris Boschelli, Diane Marie Joseph-Mcarthy, Joan Chen, Lawrence Nathan Tumey, Magda Asselin, Russell Dushin, Yanong Daniel Wang

(74) **Procurador(es):** Trench, Rossi e Watanabe Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007013954 de 13/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146376de 21/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO Os presentes ensinamentos apresentam composto de fórmula i e seus sais, hidratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e X são conforme aqui definidos. Os presentes ensinamentos também apresentam métodos de preparação dos compostos de fórmula i e métodos de tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias pela administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composto de fórmula i a um mamífero, inclusive um ser humano.

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO"

5

#### Campo da Invenção

Os presentes ensinamentos se referem a 3-cianopiridinas substituídas (também conhecidas como nicotinonitrilas) que são capazes de inibir proteína quinases. Os presentes ensinamentos também se referem a métodos para a preparação das cianopiridinas substituídas e métodos de seu uso. Por exemplo, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser úteis para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias como asma e artrite.

15

#### INTRODUÇÃO

Proteína quinases são enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de trifosfato de adenosina (ATP) para um resíduo aminoácido (por exemplo, tirosina, serina, treonina ou histidina) em uma proteína. A regulação dessas proteína quinases é essencial para o controle de uma ampla variedade de eventos celulares, incluindo proliferação e migração. Um grande número de doenças, incluindo várias doenças inflamatórias e doenças autoimunes, como asma, colite,

esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide osteoartrite e inflamação articular, estão associadas a eventos celulares anormais que são mediados por essas quinases. Veja, por exemplo, Salek-  
5 Ardakami, S. et al. (2004), *J. Immunology*, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200(2): 181-89; Tan, S, et al. (2006), *J. Immunology*, 176: 2872-79; Salek-Ardakami, S. et al. (2005), *J. Immunology*, 175(11): 7635-41; eerson, K. et al. (2006),  
10 *Autoimmunity*, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), *J. Immunology*, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; e Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197(11): 1525-35.

Uma classe de serina/treonina quinases é a  
15 família da proteína quinase C (PKC). Esse grupo de quinases consiste em 10 membros que compartilham homologia de seqüência e estrutural. As PKCs são divididas em 3 grupos e incluem as isoformas clássica, nova e atípica. A isoforma teta (PKC $\theta$ ) é um membro da  
20 nova classe independente de cálcio de PKCs (Baier, G. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 4997-5004). PKC $\theta$  é altamente expressada em células T (Mischak, H. et al. (1993), *FEBS Lett.*, 326: 51-5), com alguma expressão relatada em mastócitos (Liu, Y. et al. (2001), *J.*

*Leukoc. Biol.*, 69: 831-40), células endoteliais (Mattila, P. et al. (1994), *Life Sci.*, 55: 1253-60) e músculo esquelético (Baier, G. et al. (1994), *Eur. J. Biochem.*, 225: 195-203). Demonstrou-se que PKC $\theta$  desempenha um papel essencial na sinalização mediada por receptor de células T (TCR) (Tan, S.L. et al. (2003), *Biochem. J.*, 376: 545-52). Especificamente, observou-se que a inibição da transdução do sinal de PKC $\theta$ , conforme demonstrado com duas linhagens independentes de camundongos com PKC $\theta$  inativada, resultará em defeitos na ativação de células T e na produção de interleucina-2 (IL-2) (Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197: 1525-35). Também se mostrou que camundongos deficientes em PKC $\theta$  apresentam inflamação pulmonar prejudicada e hipersensibilidade das vias aéreas (AHR) em um modelo de asma murídea dependente de Th2, sem nenhum defeito na depuração viral e função citotóxica de células T dependente de Th1 (Berg-Brown, N.N. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 199: 743-52; Marsland, B.J. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200: 181-9). As respostas prejudicadas de células Th2 resultam em níveis reduzidos de interleucina-4 (IL-4) e

imunoglobulina E (IgE), contribuindo para a fisiopatologia de AHR e inflamatória.

Também há provas de que PKC $\theta$  participe na resposta mediada por receptor de IgE (FceRI) de mastócitos (Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-840). Em mastócitos humanos em cultura (HCMC), demonstrou-se que a atividade de quinase da PKC rapidamente se localiza (em menos de cinco minutos) na membrana após a reticulação de FceRI (Kimata, M. et al. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(3): 895-900). Um estudo recente examinando a ativação *in vitro* de mastócitos de medula óssea (BMMCs) derivados de camundongos de tipo selvagem e deficientes em PKC $\theta$  mostram que, com a reticulação de FceRI, BMMCs de camundongos deficientes em PKC $\theta$  produziram níveis reduzidos de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina-13 (IL-13), em comparação com BMMCs da camundongos de tipo selvagem, sugerindo um papel em potencial para a PKC $\theta$  na produção de citocina por mastócitos, além da ativação de células T (Ciarletta, A.B. et al. (2005), apresentação em pôsteres na Conferência Internacional da Sociedade Torácica Americana em 2005).

Outras serina/treonina quinases incluem aquelas da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que consiste nas MAP quinases (MAPK) (por exemplo, erk) e MAPK quinases (MAPKK) (por exemplo, mek e seus substratos). Membros da família raf de quinases fosforilam resíduos em mek. As quinases dependentes de ciclina (cdks), incluindo cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E e cdk4/ciclina D, e outras, são serina/treonina quinases que regulam a divisão de células de mamíferos. Serina/treonina quinases adicionais incluem as proteína quinases A e B. Essas quinases, conhecidas como PKA ou proteína quinase dependente de AMP cíclico e PKB (Akt), desempenham papéis chave em vias de transdução de sinais.

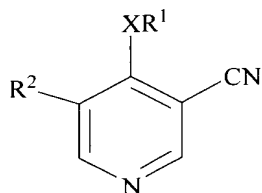
Tirosina quinases (TKs) são divididas em duas classes: as TKs não transmembrana e TKs de receptor de fator de crescimento transmembrana (RTKs). Fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), ligam-se ao domínio extracelular de sua RTK parceira na superfície celular, o que ativa a RTK, iniciando uma cascata de transdução de sinal que controla uma ampla variedade de respostas celulares. Além de EGF, há várias outras RTKs, incluindo FGFR (o receptor para fator de crescimento de fibroblastos

(FGF)); flk-1 (também conhecida como KDR) e flt-1 (os receptores para fatores de crescimento de endotélio vascular (VEGF)); e PDGFR (o receptor para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)). Outras RTKs incluem tie-1 e tie-2, receptor de fato estimulador de colônia, o receptor de fator de crescimento de nervos e o receptor de fator de crescimento do tipo insulina. Além das RTKs, há outra família de TKs chamada de TKs de proteína citoplasmática ou não receptoras. As TKs de proteína citoplasmática têm atividade intrínseca de quinase, estão presentes no citoplasma e núcleo e participam em diversas vias de sinalização. Há um grande número de TKs não receptoras, incluindo Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 e Csk, e a família Src de quinases (SFKs), que incluem Src, Lck, Lyn, Fyn e outras.

Certos derivados de piridina e pirimidina foram apontados como inibidores de quinase. Esses compostos diferem tanto na natureza, quanto na colocação de substituintes em várias posições, quando comparados com os compostos dos presentes ensinamentos.

#### SUMÁRIO

Os presentes ensinamentos se referem a 3-cianopiridinas substituídas de fórmula I:



I

e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e X são  
5 definidos conforme aqui descrito.

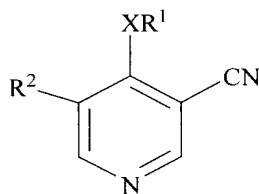
Os presentes ensinamentos também se referem a composições farmacêuticas que incluem uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula I (incluindo seus sais, hidratos e ésteres  
10 farmacologicamente aceitáveis) e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Outro aspecto dos presentes ensinamentos se refere a métodos de preparação dos compostos de fórmula I e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Os  
15 presentes ensinamentos também apresentam métodos de uso dos compostos de fórmula I e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os presentes ensinamentos apresentam métodos de tratamento de doenças autoimunes e  
20 inflamatórias, como asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular, que inclui a administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula I (ou seus sais, hidratos ou ésteres farmacologicamente aceitáveis) a um mamífero, inclusive um ser humano.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os presentes ensinamentos apresentam compostos de fórmula I:



I

10

e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis, em que:

X é selecionado de a)  $-NR^3-Y-$ , b)  $-O-Y-$ , c)  $-S(O)_m-Y-$ , d)  $-S(O)_mNR^3-Y-$ , e)  $-NR^3S(O)_m-Y-$ , f)  $-C(O)NR^3-Y-$ , g)  $-C(S)NR^3-Y-$ , h)  $-NR^3C(O)-Y-$ , i)  $-NR^3C(S)-Y-$ , j)  $-C(O)O-Y-$ , k)  $-OC(O)-Y-$  e l) uma ligação covalente;

15

Y, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) um grupo  $C_{1-10}$  alquila divalente, b) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila divalente, c) um grupo  $C_{2-10}$  alcínila divalente, d) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila divalente e e) uma ligação covalente;

20

$R^1$  é selecionado de a) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, b) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, c) um grupo

cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, d) um grupo  $C_{8-14}$  arila policíclica e e) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4  $-Y-R^4$ ;

5  $R^2$  é um grupo  $C_{6-14}$  arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  ou  $-O-Y-R^4$ ;

10  $R^3$  é selecionado de a) H, b) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, c) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, d) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila e e) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila;

$R^4$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-O-Y-R^5$ , f)  $-NR^6-Y-R^7$ , g)  $-N(O)R^6-Y-R^7$ , h)  $-S(O)_m-Y-R^5$ , i)  $-S(O)_mO-Y-R^5$ , j)  $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$ , k)  $-C(O)-Y-R^5$ , l)  $-C(O)O-Y-R^5$ , m)  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , n)  $-C(S)NR^6-Y-R^7$ , o) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, p) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, q) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, r) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, s) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, t) um grupo  $C_{6-14}$  arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

15

20

$R^5$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b)  $-C(O)R^9$ , c)  $-C(O)OR^9$ , d) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, e) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, f) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, g) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, h) 5 um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, i) um grupo  $C_{6-14}$  arila, j) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e k) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de d) - k) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

10  $R^6$  e  $R^7$ , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b)  $-O-Y-R^9$ , c)  $-S(O)_m-Y-R^9$ , d)  $-S(O)_mO-Y-R^9$ , e)  $-C(O)-Y-R^9$ , f)  $-C(O)O-Y-R^9$ , g)  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , h)  $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$ , i) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, j) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, k) um grupo  $C_{2-15}$  alcinila, l) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, m) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, n) um grupo  $C_{6-14}$  arila, o) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e p) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; em que cada um de i) - p) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

20  $R^8$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-O-Y-R^9$ , f)  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ , g)  $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$ , h)  $-S(O)_m-Y-R^9$ , i)  $-S(O)_mO-Y-R^9$ , j)  $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$ , k)  $-C(O)-Y-R^9$ , l)  $-C(O)O-Y-R^9$ , m)  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , n)  $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$ , o)

um grupo C<sub>1-10</sub> alquila, p) um grupo C<sub>2-10</sub> alcenila, q) um grupo C<sub>2-10</sub> alcinila, r) um grupo C<sub>1-10</sub> haloalquila, s) um grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquila, t) um grupo C<sub>6-14</sub> arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos -Y-R<sup>12</sup>;

R<sup>9</sup>, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b) -C(O)-C<sub>1-10</sub> alquila, c) -C(O)OH, d) -C(O)O-C<sub>1-10</sub> alquila, e) um grupo C<sub>1-10</sub> alquila, f) um grupo C<sub>2-10</sub> alcenila, g) um grupo C<sub>2-10</sub> alcinila, h) um grupo C<sub>1-10</sub> haloalquila, i) um grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquila, j) um grupo C<sub>6-14</sub> arila, k) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e l) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C<sub>1-10</sub> alquila, grupos C<sub>2-10</sub> alcenila, grupos C<sub>2-10</sub> alcinila, grupos C<sub>1-10</sub> haloalquila, grupos C<sub>3-14</sub> cicloalquila, grupos C<sub>6-14</sub> arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos -Y-R<sup>12</sup>;

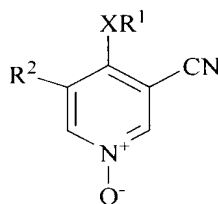
R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup>, em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b) -OH, c) -SH, d) -NH<sub>2</sub>, e) -NH-C<sub>1-10</sub> alquila, f) -N(C<sub>1-10</sub> alquila)<sub>2</sub>, g) -S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1-10</sub> alquila, h) -S(O)<sub>2</sub>OH, i) -S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1-10</sub> alquila,

j)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquila, k)  $-C(O)OH$ , l)  $-C(O)-OC_{1-10}$   
 alquila, m)  $-C(O)NH_2$ , n)  $-C(O)NH-C_{1-10}$  alquila, o)  $-$   
 $C(O)N(C_{1-10}$  alquila) $_2$ , p)  $-C(S)NH_2$ , q)  $-C(S)NH-C_{1-10}$   
 alquila, r)  $-C(S)N(C_{1-10}$  alquila) $_2$ , s) um grupo  $C_{1-10}$   
 5 alquila, t) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, u) um grupo  $C_{2-10}$   
 alcinila, v) um grupo  $C_{1-10}$  alcóxi, w) um grupo  $C_{1-10}$   
 haloalquila, x) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, y) um grupo  
 $C_{6-14}$  arila, z) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14  
 elementos e aa) um grupo heteroarila de 5 a 14  
 10 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila,  
 grupos  $C_{2-10}$  alcenila, grupos  $C_{2-10}$  alcinila, grupos  $C_{1-10}$   
 alcóxi, grupos  $C_{1-10}$  haloalquila, grupos  $C_{3-14}$   
 cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos  
 cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos  
 15 heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente  
 substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ;

$R^{12}$ , em cada ocorrência, é independentemente  
 selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo,  
 e)  $-OH$ , f)  $-NH_2$ , g)  $-NH(C_{1-10}$  alquila), h)  $-N(C_{1-10}$   
 20 alquila) $_2$ , i)  $-SH$ , j)  $-S(O)_m-C_{1-10}$  alquila, k)  $-S(O)_2OH$ ,  
 l)  $-S(O)_m-OC_{1-10}$  alquila, m)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquila, n)  $-$   
 $C(O)OH$ , o)  $-C(O)-OC_{1-10}$  alquila, p)  $-C(O)NH_2$ , q)  $-C(O)NH-$   
 $C_{1-10}$  alquila, r)  $-C(O)N(C_{1-10}$  alquila) $_2$ , s)  $-C(S)NH_2$ , t)  
 $-C(S)NH-C_{1-10}$  alquila, u)  $-C(S)N(C_{1-10}$  alquila) $_2$ , v) um

grupo C<sub>1-10</sub> alquila, w) um grupo C<sub>2-10</sub> alcenila, x) um grupo C<sub>2-10</sub> alcinila, y) um grupo C<sub>1-10</sub> alcóxi, z) um grupo C<sub>1-10</sub> haloalquila, aa) um grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquila, ab) um grupo C<sub>6-14</sub> arila, ac) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e ad) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; e m é 0, 1 ou 2.

Em algumas modalidades, o anel piridina pode ser oxidado no átomo de nitrogênio para fornecer o N-óxido correspondente com a fórmula I':



10

I'

em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e X são conforme aqui definidos.

Em algumas modalidades, X pode ser selecionado de -NR<sup>3</sup>-Y-, -O-Y- e uma ligação covalente. Por exemplo, X pode ser selecionado de -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O- e uma ligação covalente. Em modalidades particulares, X pode ser -NH-

20

Em certas modalidades, R<sup>1</sup> pode ser um grupo C<sub>8-14</sub> arila policíclico (por exemplo, bicíclico ou tricíclico) ou um grupo heteroarila de 5 a 14

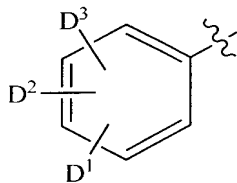
elementos, em que cada um desses grupos pode ser  
opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ , em  
que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos. Por exemplo,  $R^1$   
pode ser selecionado de um grupo benzimidazolila, um  
5 grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxinila, um grupo  
benzodioxanila, um grupo benzofuranila, um grupo  
benzotienila, um grupo benzoxadiazolila, um grupo  
benzoxazolila, um grupo benzisoxazolila, um grupo  
benzotiadiazolila, um grupo benzotiazolila, um grupo  
10 benzisotiazolila, um grupo benzo[c]isotiazolila, um  
grupo benzo[c]tienila, um grupo benzotriazolila, um  
grupo indazolila, um grupo indenila, um grupo indanila,  
um grupo indolila, um grupo isobenzofuranila, um grupo  
isoindolila, um grupo isoquinolinila, um grupo naftila,  
15 um grupo indolinila, um grupo pirazolila, um grupo  
piridinila, um grupo pirrolopiridinila, um grupo  
pirrolila, um grupo quinolinila e um grupo  
tetraidronaftalenila, em que cada um desses grupos pode  
ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ ,  
20 em que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos. Em  
modalidades particulares,  $R^1$  pode ser um grupo indolila  
ou um grupo pirrolopiridinila, em que cada um desses  
grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4  
grupos  $-Y-R^4$ , em que Y e  $R^4$  são conforme aqui

definidos. Por exemplo,  $R^1$  pode ser um grupo 1*H*-indol-4-ila, um grupo 1*H*-indol-5-ila, um grupo 1*H*-indol-6-ila ou um grupo 1*H*-indol-7-ila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de um halogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila e um grupo  $C_{1-4}$  alcóxi.

Em outras modalidades,  $R^1$  pode ser um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ , em que  $Y$  e  $R^4$  são conforme aqui definidos. Por exemplo,  $R^1$  pode ser selecionado de um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila e um grupo tiomorfolinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ , em que  $Y$  e  $R^4$  são conforme aqui definidos. Em algumas modalidades,  $Y$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^4$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente  $-(CH_2)_n-NR^6-Y-R^7$  ou um grupo  $C_{1-4}$  alquila, em que  $n$  pode ser 0, 1, 2, 3 ou 4, e  $Y$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são conforme aqui definidos.

Em algumas modalidades,  $R^2$  pode ser selecionado de um grupo fenila, um grupo  $C_{8-14}$  arila group, e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  e  $-O-Y-R^4$ , em que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos. Por exemplo,  $R^2$  pode ser selecionado de um grupo fenila, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo pirazinila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo indolila, um grupo benzodioxinila, um grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxanila, um grupo dibenzofuranila, um grupo dibenzotienila, um grupo benzoindolila, um grupo indanila, um grupo indenila, um grupo isotiazolila, um grupo piridazinila, um grupo pirazolila, um grupo tetraidronaftila, um grupo isoxazolila, um grupo quinolinila, um grupo naftila, um grupo imidazolila e um grupo pirrolila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  ou  $-O-Y-R^4$ , em que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades,  $R^2$  pode ser:



em que  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  podem ser independentemente H, um grupo  $-Y-R^4$  ou um grupo  $-O-Y-R^4$ , em que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos.

5 Por exemplo, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$ , e  $D^3$  pode ser um grupo  $-Y-R^4$  ou um grupo  $-O-Y-R^4$ , em que Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^4$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente

10 selecionado de um halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-Y-R^5$ ,  $-NR^6-Y-R^7$ ,  $-S(O)_2-Y-R^5$ ,  $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$ ,  $-C(O)-Y-R^5$ ,  $-C(O)O-Y-R^5$ ,  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e

15 um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{1-10}$  haloalquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente

20 substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que Y,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$ , e  $D^3$  pode ser um grupo  $-O-(CH_2)_n-R^4$ , em que  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, e  $R^4$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de F, Cl, Br,  $-NO_2$ ,  $-O-Y-R^5$ ,  $-NR^6-Y-R^7$ ,  $S(O)_2-Y-R^5$ ,  $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$ ,  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que Y,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos. Em modalidades particulares, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser  $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  ou um grupo  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos group, em que os grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que Y,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em algumas modalidades, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser  $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  ou um grupo  $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que o grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos pode ser  
 5 opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ,  $Y$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em modalidades em que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser um grupo  $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  ou um grupo  $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$   
 10 roup, o grupo  $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  e o grupo  $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  podem ser  $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$  ou  $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ , e  $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$  ou  $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ , respectivamente, em que  $Y$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma  
 15 ligação covalente, e  $R^7$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de  $-O-Y-R^9$ ,  $-C(O)-Y-R^9$ ,  $-C(O)O-Y-R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo  
 20 heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ,

em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos. Por exemplo, os grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos podem ser  
5 selecionados de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo  
10 imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos.

Em modalidades em que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$   
15 e  $D^3$  pode ser um grupo  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos ou um grupo  $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, o grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos pode ser selecionado de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo  
20 piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila e um grupo tiomorfolinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que Y e  $R^8$  são conforme aqui definidos. Por exemplo, Y,

em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^8$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo oxo,  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-S(O)_m-Y-R^9$ ,  $-C(O)O-Y-R^9$ , um

5 grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila,

10 grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos. Por exemplo, os grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila,

15 grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos podem ser selecionados de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo

20 azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos.

Alternativa ou concomitantemente, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser selecionado de halogênio, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Y}-\text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$ , um grupo  $\text{C}_{1-10}$  alquila e um grupo  $\text{C}_{1-10}$  haloalquila, em que Y,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  são conforme aqui definidos.

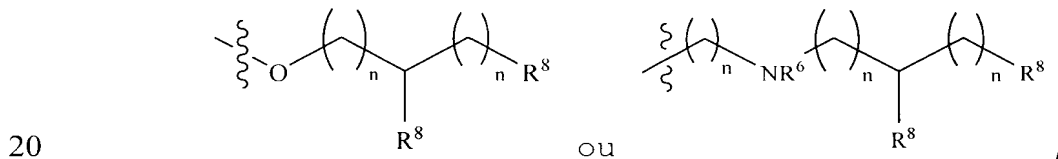
Em algumas modalidades, pelo menos dois de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  podem ser grupos  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$ , em que n, em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, e  $\text{R}^4$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de F, Cl, Br,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Y}-\text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$ , um grupo  $\text{C}_{1-10}$  alquila, um grupo  $\text{C}_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $\text{C}_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $\text{C}_{1-10}$  alquila, grupos  $\text{C}_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $\text{C}_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-\text{Y}-\text{R}^8$ , em que Y,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades, pelo menos dois de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  podem ser independentemente um grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$  ou um grupo  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$ , em que Y e  $\text{R}^5$  são conforme

aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4. Em certas modalidades, dois de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  podem ser grupos  $-O-CH_3$ . Em outras modalidades, dois de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  podem ser grupos  $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$  ou, alternativamente, um grupo  $-O-CH_3$  e um grupo  $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$ , em que  $Y$  e  $R^5$  são conforme aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em certas modalidades, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser  $-O-CH_3$ , e pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser um grupo  $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$  ou um grupo  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que o grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que  $Y$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em algumas modalidades, um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser:



em que  $R^8$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ ,

um grupo  $C_{6-14}$  arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{6-14}$  arila e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que  $Y$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos, e  $n$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em certas modalidades, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser um grupo  $C_{6-14}$  arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que  $Y$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos. Por exemplo, pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  pode ser selecionado de um grupo benzotienila, um grupo benzofurila, um grupo furila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirrolila e um grupo tienila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que  $Y$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos. Em modalidades particulares,  $Y$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou uma ligação covalente, e  $R^8$  pode ser independentemente selecionado de um halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-C(O)-Y-R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-S(O)_2-Y-R^9$ ,  $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$  e um

grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos  
opcionalmente substituído com um grupo  $C_{1-4}$  alquila, em  
que Y,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são conforme aqui definidos.

Em outras modalidades,  $R^2$  pode ser um grupo  
5  $C_{8-14}$  arila bicíclico ou um grupo heteroarila de 5 a 14  
elementos, em que cada um desses grupos pode ser  
opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  
independentemente selecionados de grupos  $-Y-R^4$  e grupos  
 $-O-Y-R^4$ , em que Y e  $R^4$  são conforme aqui definidos.

10 Em modalidades particulares,  $R^2$  pode ser  
selecionado de um grupo benzotienila, um grupo  
benzofurila, um grupo furila, um grupo piridila, um  
grupo pirimidinila, um grupo pirazinila, um grupo  
tienila, um grupo imidazolila, um grupo isoxazolila, um  
15 grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo indolila,  
um grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxanila e um  
grupo dibenzofuranila, em que cada um desses grupos  
pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  
independentemente selecionados de um grupo  $-(CH_2)_n-R^4$  e  
20 um grupo  $-O-(CH_2)_n-R^4$ , em que n, em cada ocorrência,  
pode ser independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, e  $R^4$ , em  
cada ocorrência, pode ser independentemente  $-NR^6-Y-R^7$   
ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos

opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , em que  $Y$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são conforme aqui definidos.

Por exemplo,  $R^4$  pode ser  $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$ ,  $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ ,  $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$  ou  $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ ,  
 5 em que  $Y$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^7$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de  $-O-Y-R^9$ ,  $-C(O)-Y-R^9$ ,  $-C(O)O-Y-R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um  
 10 grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14  
 15 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que  $Y$  e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos. Em modalidades particulares,  $R^7$  pode ser um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo  
 20 cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos selecionado de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo

azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ,  
5 em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos.

Alternativamente,  $R^4$  pode ser um grupo  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos ou um grupo  $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que o grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos pode  
10 ser selecionado de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila e um grupo tiomorfolinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-$   
15  $R^8$ , em que Y e  $R^8$  são conforme aqui definidos. Por exemplo, Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^8$ , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo oxo,  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-$   
20  $S(O)_m-Y-R^9$ ,  $-C(O)O-Y-R^9$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos

$C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos. Por exemplo,  $R^8$  pode ser um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos selecionado de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , em que Y e  $R^{12}$  são conforme aqui definidos.

Compostos dos presentes ensinamentos incluem os compostos apresentados na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1

Composto	Nome
101	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
102	4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila

Composto	Nome
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino) nicotinonitrila
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino) nicotinonitrila
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8- tetraidronaftalen-1-ilamino) nicotinonitrila
106	4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4- dimetoxifenil) nicotinonitrila
107	4-(2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4- dimetoxifenil) nicotinonitrila
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino) nicotinonitrila
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5- il)amino] nicotinonitrila
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4- dimetoxifenil) nicotinonitrila
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino) nicotinonitrila
113	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila

Composto	Nome
114	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
115	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
116	5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
117	5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il} acetamida
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil) nicotinonitrila
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]- N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N- ciclopentilbifenil-4-carboxamida
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil] nicotinonitrila

Composto	Nome
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il) nicotinonitrila
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il) nicotinonitrila
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
133	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3- il]bifenil-3-carboxílico
134	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3- il]bifenil-4-carboxílico
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3- il]bifenil-4-carboxílico

Composto	Nome
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil) nicotinonitrila
138	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil) nicotinonitrila
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil) fenil] nicotinonitrila
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5- ilamino) nicotinonitrila
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil] nicotinonitrila
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil] nicotinonitrila

Composto	Nome
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
151	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil) nicotinonitrila
152	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil} acetamida
153	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
157	5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila

Composto	Nome
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
159	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
163	5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
164	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila
165	5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
166	5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino) nicotinonitrila
167	5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila

Composto	Nome
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
176	5-(3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}etóxi)fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
178	5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
179	5-{3-[2-(di)etilamino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila

Composto	Nome
180	5-{3-[2-(diisopropilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
181	5-{3-[2-(benzilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
184	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil) nicotinonitrila
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila
187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
188	5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-

Composto	Nome
	ilamino) nicotinonitrila
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
194	5-[3-(benzilóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
195	5-[4-(benzilóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
196	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-carboxamida
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxi-etil)bifenil-4-carboxamida
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-

Composto	Nome
	ciclopropilbifenil-4-carboxamida
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-cicloexilbifenil-4-carboxamida
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-ilettil)bifenil-4-carboxamida
204	N-benzil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il} nicotinonitrila
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-idroxibutil)bifenil-4-carboxamida
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-idroxipropil)bifenil-4-carboxamida
211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-

Composto	Nome
	(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
214	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-idroxietyl)bifenil-4-carboxamida
217	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
218	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
219	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino] nicotinonitrila
220	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilóxi) nicotinonitrila
221	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il) nicotinonitrila
222	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
223	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-

Composto	Nome
	ilamino) nicotinonitrila
224	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
225	5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
226	5-(4-[[2S]-2-amino-3-fenilpropil]óxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
227	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
228	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila
229	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperazin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]-4-

Composto	Nome
	metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
235	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
237	5-(3-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
239	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
240	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
241	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
242	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-feniletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila

Composto	Nome
244	5-{3-[2-(cicloexilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
248	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
249	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
250	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
251	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
252	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila

Composto	Nome
253	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
254	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
255	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil] nicotinonitrila
256	N-{3-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanossulfonamida
257	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrila
258	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(3-tienil) nicotinonitrila
259	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5- carbonitrila
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
261	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5- carbonitrila
262	5-(3-furil)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
263	5-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
264	5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-

Composto	Nome
	ilamino) nicotinonitrila
265	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrila
266	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrila
267	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(2-tienil) nicotino-nitrila
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)nicotinonitrila
269	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)nicotinonitrila
271	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
272	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrila
273	5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
274	5-(5-[(2-hidroxietil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
275	5-(5-[(3-hidroxiopropil)amino]metil)-1-benzotien-

Composto	Nome
	2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
276	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(5-{{(3-metoxipropil) amino]metil}}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
277	5-(5-{{(4-idroxibutil) amino]metil}}-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
278	5-{5-[(ciclopropilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
279	5-(5-{{(ciclopropilmetil) amino]metil}}-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
280	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila
281	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila
282	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(5-{{(2-morfolin-4-iletal) amino]metil}}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
283	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila
284	5-(5-{{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}}-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1 <i>H</i> -indol-

Composto	Nome
	4-ilamino) nicotinonitrila
286	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila
287	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[2-feniletil)amino]metil]-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
288	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[piridin-2-ilmetil)amino]metil]-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[piridin-4-ilmetil)amino]metil]-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
291	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino) nicotinonitrila
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino) nicotinonitrila
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino) nicotinonitrila
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidróxi-1H-

Composto	Nome
	pirazol-3-il)amino] nicotinonitrila
295	4-(1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila
296	4-(1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila
297	4-[(5-hidróxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]-5-(3- metoxifenil) nicotinonitrila
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
299	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin- 4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
300	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4- metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
301	5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> - indol-4-ilamino) nicotinonitrila
302	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]-4- metoxifenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotino- nitrila
303	5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4- ilamino) nicotinonitrila
304	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[3-(2- tienil)fenil] nicotinonitrila

Composto	Nome
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
308	3'-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N</i> -(4-idroxibutil)bifenil-4-carboxamida
309	3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}- <i>N</i> -(4-idroxibutil)bifenil-4-carboxamida
310	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil] nicotinonitrila
311	5-(3-cianofenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
312	3-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
313	3-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossulfonamida
314	3-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida
315	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-

Composto	Nome
	(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
316	2-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossulfonamida
317	<i>N</i> -(4-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil)metanossulfonamida
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
319	5-dibenzo[ <i>b,d</i> ]furan-4-il-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
320	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1 <i>H</i> -indol-3-il} nicotinonitrila
322	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
323	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil) nicotino- nitrila
324	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil) nicotino- nitrila
325	5-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
326	4-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossulfonamida
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-

Composto	Nome
	il]benzóico
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)nicotinonitrila
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro-1 <i>H</i> -indol-4-il)amino] nicotinonitrila
330	4-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metoxietil)benzamida
331	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
332	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)nicotinonitrila
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
334	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
335	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)amino] nicotinonitrila
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)nicotinonitrila
338	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-{[3-(2-

Composto	Nome
	oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila
339	5-[3-(2-{[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino}etóxi)-4- metoxifenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotino- nitrila
340	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3- pirrolidin-1-ilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotino- nitrila
341	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-{[2-(1- metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila
342	5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotino- nitrila
343	5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi] fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotino- nitrila
344	5-(3-metóxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotino- nitrila
345	5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metoxifenil}-4-[(4- metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila

Composto	Nome
346	5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro-1 <i>H</i> -indol-4-il)amino] nicotinonitrila
347	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
348	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)amino] nicotinonitrila
350	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
351	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
353	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-feniletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
354	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotino-nitrila
355	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
356	6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-

Composto	Nome
	ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
357	6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
358	5-(3-hidroxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
359	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila
360	N-({2-[5-ciano-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)- <i>b</i> -alaninamida
361	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
362	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
363	5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
364	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotino-nitrila
365	5-[3-(2-{[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino}etóxi)-4-metoxifenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotino-nitrila
366	5-(3-{[(2 <i>S</i> )-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-

Composto	Nome
	(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
367	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
368	5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
371	5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
372	5-[4-(2-cloroetóxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino) nicotinonitrila
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
376	5-[3-metóxi-4-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
377	5-{3-metóxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]

Composto	Nome
	fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
378	5-[3-metóxi-4-(2-morfolin-4-iletóxi) fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino) nicotinonitrila
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
383	5-(5-[[2-hidroxietyl) amino]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
384	5-(5-[[3-hidroxietyl) amino]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
385	5-(5-[[2,3-diidroxietyl) amino]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
386	5-(5-[[2,3-diidroxietyl) (metil) amino]metil]-1-

Composto	Nome
	benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
387	5-{5-[(cicloexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
388	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
389	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
390	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(5-{{(2-pirrolidin-1-ilettil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
391	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[5-({(1-metilpiperidin-4-il)metil} amino)metil]-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
392	5-(5-{{[4-(idroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
393	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]

Composto	Nome
	nicotinonitrila
395	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
396	5-[5-[(4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
397	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
398	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
399	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
400	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
401	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila
402	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[5-(piperidin-

Composto	Nome
	1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
404	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila
405	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila
406	5-{5-[(dietilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
407	5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
408	5-{5-[(benzilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
409	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(5-{[(3-fenilpropil)amino]metil}-2-furil) nicotinonitrila
410	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila
411	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-

Composto	Nome
	il)amino] nicotinonitrila
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
414	5-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
415	5-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
416	5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
417	5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
418	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
419	5-{4-[2-(benzilamino)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
420	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila
421	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[4-(2-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila
422	5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-

Composto	Nome
	il}etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
423	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
424	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
425	5-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
426	5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
427	5-(4-{2-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
428	5-[4-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
429	5-[4-(2-{[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
430	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-

Composto	Nome
	piridin-2-ilpiperazin-1-il)etóxi}fenil} nicotinonitrila
431	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)etóxi}fenil} nicotino-nitrila
432	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotino-nitrila
433	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotino-nitrila
434	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotino-nitrila
435	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etóxi}fenil} nicotinonitrila
436	5-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-2-furil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotino-nitrila
437	5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
438	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[2-(4-

Composto	Nome
	metilpiperazin-1-il)etóxi]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
439	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino} nicotinonitrila
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino} nicotinonitrila
441	4-({[trans-4-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
442	4-{{[trans-4-aminocicloexil]metil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
443	4-({[cis-3-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletíl)amino] nicotinonitrila
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino] nicotinonitrila
446	4-[(cis-4-aminocicloexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{{2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino} nicotinonitrila
448	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{{[1-metilpiperidin-4-il]metil]amino} nicotinonitrila

Composto	Nome
449	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila
450	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil] nicotinonitrila
451	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil] nicotinonitrila
452	5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
453	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila
454	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila
455	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil] nicotinonitrila
456	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil] nicotinonitrila
457	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
458	5-(4-{[(2 <i>R</i> )-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotino-

Composto	Nome
	nitrila
460	5-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
461	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
462	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
464	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil} nicotinonitrila
465	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
467	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila
468	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila

Composto	Nome
469	2'-cloro-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila
470	5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotino-nitrila
471	2'-cloro-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
472	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]fenil} nicotinonitrila
473	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropóxi)fenil] nicotinonitrila
474	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)fenil] nicotinonitrila
475	5-{4-[3-(dimetilamino)propóxi]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
477	5-[3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
478	5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
481	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
482	5-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila

Composto	Nome
	il)amino] nicotinonitrila
483	5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
484	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
485	4-(1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
486	5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
487	5-{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-ilamino) nicotinonitrila
489	5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
490	5-[4-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
491	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butóxi]fenil} nicotinonitrila
492	4-[(4-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-il)amino]-

Composto	Nome
	5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotino- nitrila
494	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5- il)amino] nicotinonitrila
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1 <i>H</i> - indol-5-il)amino] nicotinonitrila
496	4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4- metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
497	4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4- metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
498	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(3,4- dimetoxifenil) nicotinonitrila
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6- metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4- [(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
501	5-[3-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5- il)amino] nicotinonitrila
502	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4- metilpiperazin-1-il)butóxi]fenil} nicotinonitrila
503	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-

Composto	Nome
	metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil} nicotino-nitrila
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila
505	5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
506	4-[(6-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
508	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
509	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-pirimidin-5-il nicotinonitrila
510	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila
511	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila
512	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-

Composto	Nome
	indol-5-il) amino] nicotinonitrila
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
515	5-[4-(2-cloroetóxi) fenil]-4-(1 <i>H</i> -indol-5-il amino) nicotinonitrila
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
518	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]-3-tienil} nicotinonitrila
519	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
520	4-(1 <i>H</i> -indol-5-il amino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etóxi] fenil} nicotinonitrila
521	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrila
522	4-[(4-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-5-il) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
523	1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-5-

Composto	Nome
	ilamino) nicotinonitrila
524	4-[( <i>trans</i> -4-aminocicloexil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)uréia
526	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)carbamato de metila
527	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de benzila
528	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibenzila
529	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
530	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-7-il) amino] nicotinonitrila
531	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
532	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
533	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -

Composto	Nome
	indol-5-il)amino] nicotinonitrila
534	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil} nicotinonitrila
535	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotino- nitrila
536	4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila
537	5-(2-formil-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
538	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila
539	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-5-il} nicotinonitrila
540	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
541	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il) nicotinonitrila
542	5-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-

Composto	Nome
	5-il)amino] nicotinonitrila
543	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il) nicotinonitrila
544	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1 <i>H</i> -indol-7-ilamino) nicotinonitrila
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
547	4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
548	4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil] piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila
549	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
550	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
551	5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
552	5-{2-metóxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]

Composto	Nome
	fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
553	5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotino- nitrila
554	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] piridin-3-il}benzóico
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino] nicotinonitrila
560	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-fenilnicotino- nitrila
561	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il) amino]-5-(2-tienil) nicotinonitrila

Composto	Nome
562	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(3-tienil) nicotinonitrila
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
566	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropiluréia
567	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] piridin-3-il}fenil)-3-metiluréia
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetiluréia
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] piridin-3-il}fenil)morfolina-4-carboxamida
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(4-nitrofenil) nicotinonitrila
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila

Composto	Nome
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}fenil)acetamida
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}fenil)acetamida
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}fenil)acetamida
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}-N-metilbenzamida
581	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-naftil) nicotinonitrila
582	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-naftil) nicotinonitrila
583	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il) nicotinonitrila

Composto	Nome
584	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il) nicotinonitrila
585	5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
586	5-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
587	5-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
588	5-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
589	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-quinolin-3-ilnicotinonitrila
590	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-quinolin-8-il nicotinonitrila
591	5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila
592	4-(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-il) nicotinonitrila
593	5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila
594	5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilamino) nicotinonitrila

Composto	Nome
595	5-(1H-indol-4-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila
596	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
597	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il) amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
598	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila
599	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila
600	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila
601	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila
602	4-(2,4-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
603	5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila
604	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-

Composto	Nome
	metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
605	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila
606	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila
607	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila
608	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
609	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
610	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
611	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
612	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
613	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila

Composto	Nome
614	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
615	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
616	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila
617	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
618	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
619	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
620	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
621	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
622	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila
623	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(3-(piperazin-1-

Composto	Nome
	ilmetil)fenil) nicotinonitrila
624	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil) nicotinonitrila
625	4-({[cis-4-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila

Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I, que podem ter uma fração ácida, podem ser formados usando-se bases orgânicas e inorgânicas. Consideram-se tanto sais mono, quanto polianiônicos, dependendo do número de hidrogênios ácidos disponíveis para desprotonação. Sais adequados formas com bases incluem sais de metais, como sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio; sais de amônia e sais de amins orgânicas, como aqueles formados com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou trialkilamina inferior (por exemplo, etil-tert-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina), ou uma mono-, di- ou trihidroxialquilamina inferior (por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina). Exemplos não limitativos específicos de bases inorgânicas incluem

$\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  e  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Também se podem formar sais  
internos. Da mesma forma, quando um composto aqui  
apresentado contém uma fração básica, podem-se formar  
5 sais usando ácidos orgânicos e inorgânicos. Por  
exemplo, podem-se formar sais a partir dos seguintes  
ácidos: acético, benzenossulfônico, benzóico,  
canforsulfônico, cítrico, dicloroacético,  
etenossulfônico, fórmico, fumárico, glucônico,  
10 glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico,  
isetiônico, lático, maléico, málico, malônico,  
mandélico, metanossulfônico, múcico,  
naftalenossulfônico, nítrico, oxálico, pamóico,  
pantotênico, fosfórico, ftálico, propiônico, succínico,  
15 sulfúrico tartárico e toluenossulfônico, assim como  
outros ácidos farmacologicamente aceitáveis conhecidos.

Ésteres dos compostos de fórmula I podem  
incluir vários ésteres farmacologicamente aceitáveis  
conhecidos na técnica que possam ser metabolizados na  
20 forma de ácido livre (por exemplo, uma forma de ácido  
carboxílico livre) em um mamífero. Exemplos desses  
ésteres incluem ésteres alquílicos (por exemplo, de 1 a  
10 átomos de carbono), ésteres cicloalquílicos (por  
exemplo, de 3 a 10 átomos de carbono), ésteres arílicos

(por exemplo, de 6 a 14 átomos de carbono, inclusive de 6 a 10 átomos de carbono) e seus análogos heterocíclicos (por exemplo, de 3 a 14 átomos de anel, 1 a 3 dos quais podem ser selecionados do heteroátomos oxigênio, nitrogênio e enxofre), em que o resíduo álcool pode incluir substituintes adicoinais. Em algumas modalidades, ésteres dos compostos aqui apresentados podem ser ésteres C<sub>1-10</sub> alquílicos, como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres butílicos, ésteres isobutílicos, ésteres t-butílicos, ésteres pentílicos, ésteres isopentílicos, ésteres neopentílicos e ésteres hexílicos; ésteres C<sub>3-10</sub> cicloalquílicos, como ésteres ciclopropílicos, ésteres ciclopropilmetílicos, ésteres ciclobutílicos, ésteres ciclopentílicos e ésteres cicloexílicos; ou ésteres arílicos, como ésteres fenílicos, ésteres benzílicos e ésteres tolílicos.

Também se apresenta, de acordo com os presentes ensinamentos, pró-fármacos dos compostos aqui apresentados. Conforme aqui usado, "pró-fármaco" se refere a uma fração que produz, gera ou libera um composto dos presentes ensinamentos quando administrada a um sujeito mamífero. Pró-fármacos podem ser

preparados por modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de modo que as modificações sejam clivadas, por manipulação de rotina ou *in vivo*, dos compostos de origem. Exemplos de pró-fármacos

5 incluem compostos conforme aqui descritos que contenham uma ou mais frações moleculares fixadas a um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila do composto e que, quando administrados a um sujeito mamífero, sejam clivadas *in vivo* para formar o grupo hidroxila, amino,

10 sulfidril ou carboxila livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos podem incluir derivados acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos dos presentes ensinamentos. A preparação e o uso de pró-fármacos é discutida em T.

15 Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, cujas exposições inteiras são aqui

20 incorporadas por referência para todas as finalidades.

Os presentes ensinamentos também apresentam composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto aqui descrito e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos desses veículos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis, como, por exemplo, aqueles descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>a</sup> edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), cuja exposição inteira é aqui incorporada por referência para todas as finalidades. Conforme aqui usado, "farmaceuticamente aceitável" se refere a uma substância que seja aceitável para uso em aplicações farmacêuticas de uma perspectiva toxicológica e que não interaja de maneira adversa com o ingrediente ativo. Portanto, veículos farmaceuticamente aceitáveis são aqueles que sejam compatíveis com os outros ingredientes na formulação e sejam biologicamente aceitáveis. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser úteis para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico em um mamífero, por exemplo, um ser humano. Conforme aqui usado, "tratamento" se refere a aliviar e/ou melhorar parcial ou completamente a condição e/ou seus sintomas. Os presentes ensinamentos incluem, portanto, um método para fornecer a um

mamífero uma composição farmacêutica que inclua um composto dos presentes ensinamentos em combinação ou associação com um veículo farmacêuticamente aceitável. O compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados isoladamente ou em combinação com outros compostos ou terapias terapeuticamente eficazes para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico. Conforme aqui usado, "terapeuticamente eficaz" se refere a uma substância ou uma quantidade que provoque uma atividade ou efeito biológico desejável.

Os presentes ensinamentos também incluem o uso dos compostos aqui apresentados como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como proteína quinase C (PKC) e sua isoforma teta (PKC $\theta$ ). A condição ou transtorno patológico pode incluir doenças inflamatórias e doenças autoimunes como asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular. Portanto, os presentes ensinamentos também apresentam métodos de tratamento dessas condições e transtornos patológicos usando os compostos aqui descritos. Em algumas modalidades, os métodos incluem a identificação de um mamífero com uma condição ou

transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como PKC e PKC $\theta$ , e o fornecimento ao mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, o método inclui a  
5 administração a um mamífero de uma composição farmacêutica que inclua um composto aqui apresentado em combinação ou associação com um veículo farmacologicamente aceitável.

Os presentes ensinamentos também incluem o  
10 uso dos compostos aqui apresentados como substâncias terapêuticas ativas para a prevenção e/ou inibição de uma condição ou transtorno patológico acima relacionado. Portanto, os presentes ensinamentos também apresentam métodos de prevenção e/ou inibição dessas  
15 condições e transtornos patológicos usando os compostos aqui descritos. Em algumas modalidades, os métodos incluem a identificação de um mamífero com uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como PKC e PKC $\theta$ , e o fornecimento ao mamífero  
20 de uma quantidade eficaz de um composto conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, o método inclui a administração a um mamífero de uma composição farmacêutica que inclua um composto aqui apresentado em

combinação ou associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

O compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral, puros ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também ajam como agentes de sabor, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, cargas, agentes de deslizamento, auxiliares de compressão, agentes aglutinantes ou de desintegração de comprimidos ou materiais de encapsulação. Os compostos podem ser formulados de maneira convencional, por exemplo, de maneira similar à usada para agentes antiinflamatórios conhecidos. Formulações orais contendo um composto ativo aqui apresentado podem incluir qualquer forma oral convencionalmente usada, incluindo comprimidos, cápsulas, formas bucais, trociscos, pastilhas e líquidos, suspensões ou soluções orais. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, que esteja em mistura com um composto ativo finamente dividido. Em comprimidos, um composto ativo pode ser misturado com um veículo com as propriedades de compressão necessárias, em proporções adequadas, e

compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até 99% do composto ativo.

As cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com carga(s) e/ou diluente(s) inerte(s), como os amidos farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celuloses em pó (por exemplo, celuloses cristalina e microcristalina), farinhas, gelatinas, gomas e outros.

Formulações de comprimido utilizáveis podem ser preparadas por métodos de compressão convencional, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores de superfície (incluindo surfatantes), agentes de suspensão ou estabilizadores farmacologicamente aceitáveis, incluindo estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma-arábica, goma xantano, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio,

sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de troca de íons. Agentes modificadores de superfície preferidos incluem agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores de superfície incluem poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio e trietanolamina. As presentes formulações orais podem utilizar formulações padronizadas de liberação retardada ou demorada para alterar a adsorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral também pode compreender um composto conforme aqui descrito em água ou suco de fruta, contendo solubilizadores e emulsificadores apropriados, conforme necessário.

Podem-se usar veículos líquidos na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e para distribuição inalada. Um composto aqui descrito pode ser dissolvido ou posto em suspensão em um veículo líquido farmacologicamente aceitável, como água, um solvente orgânico ou uma mistura de ambos, ou óleos ou gorduras farmacologicamente aceitáveis. O veículo

líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, como solubilizadores, emulsificantes, tampões, preservativos, adoçantes, agentes de sabor, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores e osmo-  
5 reguladores. Exemplos de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como os acima descritos, por exemplo, derivados de celulose, como uma  
10 solução de carboximetil celulose sódica), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o veículo pode ser um  
15 éster oleoso, como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em composições na forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser um hidrocarboneto halogenado ou  
20 outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

Composições farmacêuticas líquidas que sejam soluções ou suspensão estéreis podem ser utilizadas para, por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis também

podem ser administradas por via intravenosa. Composições para administração oral podem estar em forma líquida ou sólida.

De preferência, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Nessa forma, a composição farmacêutica pode ser subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do composto ativo. As formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas previamente enchidas ou sachês contendo líquidos. Alternativamente, a forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula ou comprimido ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições em forma de embalagem. Essa forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1 mg/kg de composto ativo a cerca de 500 mg/kg de composto ativo, e pode dada em uma única dose ou em duas ou mais doses. Essas doses podem ser administradas de qualquer maneira utilizável no direcionamento do(s) composto(s) ativo(s) para a corrente sanguínea do receptor, incluindo oral, mediante implantes, parenteral (incluindo injeções intravenosa,

intraperitoneal e subcutânea), retal, vaginal e transdérmica. Essas administrações podem ser realizadas usando-se os compostos dos presentes ensinamentos, inclusive seus sais farmacologicamente aceitáveis, em 5 loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

Quando administrada para o tratamento ou inibição de um estado patológico ou transtorno particular, deve-se entender que a dosagem eficaz pode 10 variar dependendo de muitos fatores, como o composto particular utilizado, o modo de administração e a gravidade da condição que está sendo tratada, assim como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Em aplicações 15 terapêuticas, um composto dos presentes ensinamentos pode ser fornecido a um paciente que já sofra de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos melhorar parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. A dosagem a ser usada no tratamento 20 de um indivíduo específico tipicamente tem de ser determinada de maneira subjetiva pelo médico encarregado. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e seu estado, assim como o tamanho, idade e padrão de respostas do paciente.

Em alguns casos, por exemplo, aqueles em que o pulmão é o órgão alvo, pode ser desejável administrar um composto diretamente às vias aéreas do paciente, usando dispositivos como inaladores de dose medida, 5 inaladores operados pela respiração, inaladores de pó seco em múltiplas doses, bombas, pulverizadores nebulizados acionados por pressão e distribuidores de aerossol. Para administração por inalação intranasal ou intrabrônquica, os compostos dos presentes ensinamentos 10 podem ser formulados em uma composição líquida, uma composição sólida ou uma composição em aerossol. A composição líquida pode incluir, a título de ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos dissolvidos, parcialmente dissolvidos ou 15 em suspensão em um ou mais solventes farmacêuticamente aceitáveis e pode ser administrada, por exemplo, por uma bomba ou um pulverizados nebulizado acionado por pressão. Os solventes podem ser, por exemplo, salina isotônica ou água bacteriostática. A composição sólida 20 pode ser, a título de ilustração, uma preparação em pó, incluindo um ou mais compostos dos presentes ensinamentos misturados com lactose ou outros pós inertes que sejam aceitáveis para uso intrabrônquico e e pode ser administrada, por exemplo, por um

distribuidor de aerossol ou um dispositivo que rompa ou perfure uma cápsula envolvendo a composição sólida e distribua a composição sólida para inalação. A composição em aerossol pode incluir, a título de  
5 ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos, propelentes, surfatantes e co-solventes e pode ser administrada, por exemplo, por um dispositivo dosador. Os propelentes podem ser um clorofluorocarboneto (CFC), um hidrofluoroalcano (HFA)  
10 ou outros propelentes que sejam fisiológica e ambientalmente aceitáveis.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via parenteral ou intraperitoneal. Soluções ou suspensões desses compostos ativos ou seus  
15 sais, hidratos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparadas em água adequadamente misturada com um surfatante, como hidroxipropilcelulose. As dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e suas misturas em óleos.  
20 Sob condições ordinárias de armazenamento e uso, essas preparações tipicamente contêm um preservativo para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para injeção podem incluir soluções ou dispersões aquosas

estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em modalidades preferidas, a forma é estéril, e sua viscosidade permita que flua através de uma seringa. A

5 forma é, de preferência, estável sob as condições de fabricação e armazenamento e pode ser preservada contra a ação contaminante de microorganismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol

10 (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), suas misturas adequadas e óleos vegetais.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via transdérmica, isto é,

15 administrados através da superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens corporais, incluindo tecidos epiteliais e mucosos. Essa administração pode ser realizada usando-se os compostos dos presentes ensinamentos, inclusive seus sais,

20 hiratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais). Formulações tópicas que distribuam o(s) composto(s)

ativo(s) através da epidermie podem ser úteis para o tratamento localizado de inflamação e artrite.

A administração transdérmica pode ser realizada mediante uso de um emplastro transdérmico

5 contendo um composto ativo e um veículo que pode ser inerte para o composto ativo, pode ser não tóxico para a pele e pode permitir a distribuição do composto ativo para absorção sistemática na corrente sanguínea através da pele. O veículo pode ter qualquer número de formas,

10 como cremes e unguentos, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e unguentos podem ser emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas do tipo óleo em água ou água em óleo. Pastas compostas de pós absorventes dispersados em petróleo ou petróleo hidrofílico

15 contendo o composto ativo também podem ser adequadas. Vários dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o composto ativo na corrente sanguínea, como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório que contenha o composto ativo com ou sem um veículo, ou uma

20 matriz contendo o composto ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via retal ou vaginal, na forma de um supositório convencional. Formulações de supositório

podem ser preparadas com materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositório solúveis em água, como  
5 polietileno glicóis de vários pesos moleculares, também podem ser usadas.

Formulações lipídicas ou nanocápsulas podem ser usadas para introduzir compostos dos presentes ensinamentos em células hospedeiras *in vitro* ou *in*  
10 *vivo*. Formulações lipídicas e nanocápsulas podem ser preparadas por métodos conhecidos na técnica.

Para aumentar a eficácia dos compostos dos presentes ensinamentos, pode ser desejável combinar o composto com outros agentes eficazes no tratamento da  
15 doença alvo. Para doenças inflamatórias, outros compostos ativos (isto é, outros ingredientes ou agentes ativos) eficazes em seu tratamento, e particularmente no tratamento de asma e artrite, podem ser administrados com compostos ativos dos presentes  
20 ensinamentos. Os outros agentes podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes dos compostos aqui apresentados.

Em toda a descrição, quando as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo

componentes específicos, ou quando os processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processo específicas, considera-se que as composições dos presentes ensinamentos também consistam 5 essencialmente em, ou consistam em, os componentes citados, e que os processos dos presentes ensinamentos também consistam essencialmente em, ou consistam em, as etapas de processamento citadas.

No pedido, quando se diz que um elemento ou 10 componente está incluído em e/ou é selecionado de uma lista de elementos ou componentes citados, deve-se entender que o elemento ou componente pode ser qualquer um dos elementos ou componentes citados e pode ser selecionado de um grupo que consista em dois ou mais 15 dos elementos ou componentes citados. O uso do termo "incluir" deve ser entendido genericamente como não limitado e não limitativo, a menos que especificamente declarado de outra forma.

O uso do singular aqui inclui o plural (e 20 vice-versa), a menos que especificamente declarado de outra forma. Além disso, quando o uso do termo "cerca de" é feito antes de um valor quantitativo, os presentes ensinamentos também incluem o próprio valor

quantitativo específico, a menos que especificamente declarado de outra forma.

Deve-se entender que a ordem das etapas ou a ordem em que se realizam certas ações é imaterial, 5 contanto que os presentes ensinamentos permaneçam operacionais. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

Conforme aqui usado, um "composto" se refere ao próprio composto e seus sais, hidratos e ésteres 10 farmacêuticamente aceitáveis, a menos que entendido de outra forma pelo contexto da descrição ou expressamente limitado a uma forma particular do composto, isto é, o próprio composto ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável.

15 Conforme aqui usado, "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme aqui usado, "oxo" se refere a um oxigênio com dupla ligação (isto é, =O).

Conforme aqui usado, como uma fração ou parte 20 de uma fração "alquila" se refere a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alquila incluem os grupos

metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e outros. Em algumas  
5 modalidades, os grupos alquila podem ser substituídos com até quatro grupos  $-Y-R^4$ ,  $-Y-R^8$  ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que Y,  $R^4$ ,  $R^8$  e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos. Um grupo alquila inferior tem tipicamente até 6 átomos de carbono, isto é, um a  
10 seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila inferiores incluem os grupos metila, etila, propila (por exemplo, n-propila e isopropila) e butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila).

Conforme aqui usado, como uma fração ou parte  
15 de uma fração, "alcenila" se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Em algumas modalidades, um grupo alcenila pode ter de 2 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Exemplos de  
20 grupos alcenila incluem os grupos etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila e outros. A uma ou mais duplas ligações carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butenos) ou terminais (como em 1-butenos). Em

algumas modalidades, os grupos alcenila podem ser substituídos com até quatro grupos  $-Y-R^8$  ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que  $Y$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos.

5                   Conforme aqui usado, como uma fração ou parte de uma fração, "alcinila" se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. Em algumas modalidades, um grupo alcinila pode ter de 2 a 10 átomos de carbono  
10 (por exemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alcinila incluem os grupos etinila, propinila, butinila, pentinila e outros. As uma ou mais triplas ligações carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butina) ou terminais (como em 1-butina). Em algumas  
15 modalidades, os grupos alcinila podem ser substituídos com até quatro grupos  $-Y-R^8$  ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que  $Y$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos.

                  Conforme aqui usado, "alcóxi" se refere a um  
20 grupo  $-O$ -alquila. Em algumas modalidades, um grupo alcóxi pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alcóxi incluem os grupos metóxi, etóxi, propóxi

(por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi e outros.

Conforme aqui usado, "alquiltio" se refere a um grupo -S-alquila. Exemplos de grupos alquiltio  
5 incluem os grupos metiltio, etiltio, propiltio (por exemplo, n-propiltio e isopropiltio), t-butiltio e outros.

Conforme aqui usado, "haloalquila" se refere a um grupo alquila com um ou mais substituintes  
10 halogênio. Em algumas modalidades, um grupo haloalquila pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos haloalquila incluem  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2Cl_5$  e outros. Grupos peraloalquila, isto é, grupos alquila em  
15 que todos os átomos de hidrogênio estejam substituídos com átomos de halogênio (por exemplo,  $CF_3$  e  $C_2F_5$ ), estão incluídos na definida de "haloalquila."

Conforme aqui usado, "cicloalquila" se refere a um grupo carbocíclico não aromático, incluindo grupos  
20 alquila, alcenila e alcinila ciclizados. Um grupo cicloalquila pode ser monocíclico (por exemplo, cicloexila) ou policíclico (por exemplo, contendo sinais de anel fusionados, em ponte e/ou espiro), em que os átomos de carbono estão localizados dentro ou

fora do sistema de anel. Um grupo cicloalquila, como um todo, pode ter de 3 a 14 átomos de anel (por exemplo, de 3 a 8 átomos de carbono para um grupo cicloalquila monocíclico e de 7 a 14 átomos de carbono para um grupo cicloalquila policíclico). Qualquer posição de anel adequada do grupo cicloalquila pode estar covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos cicloalquila incluem os grupos ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, 5 ciclopentila, cicloexila, cicloexilmetila, cicloexiletila, cicloeptila, cicloptentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarila, adamantila e espiro[4.5]decanila, assim como seus homólogos, 10 isômeros e outros. Em algumas modalidades, os grupos cicloalquila podem ser substituídos com até quatro grupos  $-Y-R^4$ ,  $-Y-R^8$  ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que Y,  $R^4$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos. Por exemplo, os grupos cicloalquila podem 15 incluir a substituição de um ou mais grupos oxo.

Conforme aqui usado, "heteroátomo" se refere a um átomo de qualquer elemento diferente de carbono ou hidrogênio e inclui, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, fósforo e selênio.

Conforme aqui usado, "cicloeteroalquila" se refere a um grupo cicloalquila não aromático que contém pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de O, N e S, que podem ser iguais ou diferentes, e opcionalmente contém uma ou mais duplas ou triplas ligações. Um grupo cicloeteroalquila, como um todo, pode ter, por exemplo, de 3 a 14 átomos de anel e contém de 1 a 5 heteroátomos de anel (por exemplo, de 3 a 7 átomos de anel para um grupo cicloeteroalquila monocíclico e de 7 a 14 átomos de anel para um grupo cicloeteroalquila policíclico). Um ou mais átomos de N ou S em um anel cicloeteroalquila podem ser oxidados (por exemplo, N-óxido de morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). Em algumas modalidades, átomos de nitrogênio de grupos cicloeteroalquila podem portar um substituinte, por exemplo, um grupo  $-Y-R^8$  ou um grupo  $R^{12}$ , em que Y,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos. Os grupos cicloeteroalquila também podem conter um ou mais grupos oxo, como piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)-ona e outros. Exemplos de grupos cicloeteroalquila incluem, entre outros, morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetraidrofurano,

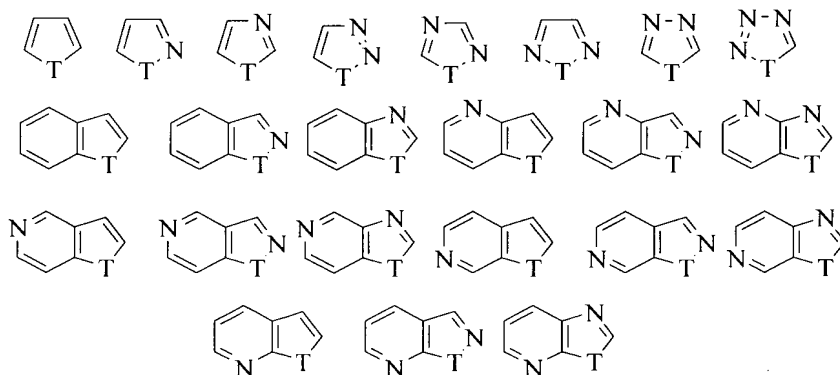
tetraidrotiofeno, piperidina, piperazina e outros. Em algumas modalidades, os grupos cicloeteroalquila podem ser opcionalmente substituídos com até quatro grupos -  $Y-R^4$ ,  $-Y-R^8$  ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que  $Y$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos.

Conforme aqui usado, "arila" se refere a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico aromático ou um sistema de anel policíclico, em que dois ou mais anéis de hidrocarboneto aromático estejam fusionados (isto é, com uma ligação em comum) entre si, ou pelo menos um anel de hidrocarboneto monocíclico aromático está fusionado a um ou mais anéis cicloalquila e/ou cicloeteroalquila. Um grupo arila pode ter de 6 a 14 átomos de carbono em seu sistema de anel, que pode incluir múltiplos anéis fusionados. Em algumas modalidades, um grupo arila policíclico pode ter de 8 a 14 átomos de carbono. Qualquer posição de anel adequado do grupo arila pode estar covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos arila com apenas anel(éis) carbocíclico(s) aromático(s) incluem fenila, 1-naftila (bicíclico), 2-naftila (bicíclico), antracenila (tricíclico), fenantrenila (tricíclico) e grupos similares. Exemplos de sistemas de anéis policíclicos em que pelo menos um anel

carbocíclico aromático esteja fusionado a um ou mais anéis cicloalquila e/ou cicloeteroalquila incluem, entre outros, derivados benzo de ciclopentano (isto é, um grupo indanila, que é um sistema de anel 5,6-bicíclico cicloalquila/aromático), cicloexano (isto é, um grupo tetraidronaftila, que é um sistema de anel 6,6-bicíclico cicloalquila/aromático), imidazolina (isto é, um grupo benzimidazolinila, que é um sistema de anel 5,6-bicíclico cicloeteroalquila/aromático) e pirano (isto é, um grupo cromanila, que é um sistema de anel 6,6-bicíclico cicloeteroalquila/aromático). Outros exemplos de grupos arila incluem os grupos benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, indolinila e outros. Em algumas modalidades, os grupos arila contêm opcionalmente até quatro grupos  $R^4$ ,  $-Y-R^4$ ,  $-O-Y-R^4$ ,  $-Y-R^8$ , ou  $R^{12}$  independentemente selecionados, em que Y,  $R^4$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos.

Conforme aqui usado, "heteroarila" se refere a um sistema de anel monocíclico aromático contendo pelo menos 1 heteroátomo de anel selecionado de oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S) ou um sistema de anel policíclico, em que pelo menos um dos anéis presentes no sistema de anel seja aromático e contenha pelo menos 1 heteroátomo de anel. Quando mais

de um heteroátomo de anel estão presentes, eles podem ser iguais ou diferentes. Grupos heteroarila policíclicos incluem dois ou mais anéis heteroarila fusionados entre si e anéis heteroarila monocíclicos fusionados a um ou mais anéis carbocíclicos aromáticos, anéis carbocíclico não aromáticos e/ou anéis cicloeteroalquila não aromáticos. Um grupo heteroarila, como um todo, pode ter, por exemplo, de 5 a 14 átomos de anel e conter 1 a 5 heteroátomos de anel. O grupo heteroarila pode estar ligado à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Genericamente, anéis heteroarila não contêm ligações O-O, S-S ou S-O. Entretanto, um ou mais átomos de N ou S em um grupo heteroarila podem estar oxidados (por exemplo, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Exemplos de grupos heteroarila incluem, por exemplo, os sistemas de anel monocíclico de 5 elementos e bicíclicos de 5 a 6 elementos mostrados abaixo:



em que T é O, S, NH, N-Y-R<sup>4</sup>, N-Y-R<sup>8</sup> ou NR<sup>12</sup>; e Y, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>12</sup> são conforme aqui descritos. Exemplos desses anéis heteroarila incluem os grupos pirrolila, furila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, 5 pirazinila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, imidazolila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, indolila, isoindolila, benzofurila, benzotienila, quinolila, 2- 10 metilquinolila, isoquinolila, quinoxalila, quinazolila, benzotriazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzoxadiazolila, benzoxazolila, cinolinila, 1H-indazolila, 2H-indazolila, indolizinila, isobenzofuila, naftiridinila, 15 ftalazinila, pteridinila, purinila, oxazolopiridinila, tiazolopiridinila, imidazopiridinila, furopiridinila, tienopiridinila, piridopirimidinila, piridopirazinila, piridopiridazinila, tienotiazolila, tienoxazolila, tienoimidazolila e outros. Exemplos adicionais de

grupos heteroarila incluem 4,5,6,7-tetraidroindolila, tetraidroquinolinila, benzotienopiridinila, benzofuropiridinila e outros. Em algumas modalidades, os grupos heteroarila podem ser substituídos com até 5 quatro substituintes independentemente selecionados de grupos  $R^4$ ,  $-Y-R^4$ ,  $-O-Y-R^4$ ,  $-Y-R^8$ , ou  $R^{12}$ , em que  $Y$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , e  $R^{12}$  são conforme aqui descritos.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem incluir um "grupo divalente", aqui definido como um grupo de ligação capaz de formar uma ligação covalente com duas outras frações. Por exemplo, os compostos aqui descritos podem incluir um grupo  $C_{1-10}$  alquila divalente, como, por exemplo, um grupo metileno.

Em vários locais no presente relatório, os substituintes dos compostos são apresentados em grupos ou em faixas. Pretende-se especificamente que a descrição inclua cada uma das e todas as subcombinações individuais dos membros desses grupos e faixas. Por exemplo, o termo " $C_{1-10}$  alquila" destina-se especificamente a expor individualmente  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_1-C_{10}$ ,  $C_1-C_9$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_7$ ,  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_5$ ,  $C_1-C_4$ ,  $C_1-C_3$ ,  $C_1-C_2$ ,  $C_2-C_{10}$ ,  $C_2-C_9$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_7$ ,  $C_2-C_6$ ,  $C_2-C_5$ ,  $C_2-C_4$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_{10}$ ,  $C_3-C_9$ ,  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_7$ ,  $C_3-C_6$ ,  $C_3-C_5$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_{10}$ ,  $C_4-C_9$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_4-C_7$ ,  $C_4-C_6$ ,  $C_4-C_5$ ,  $C_5-$

C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>,  
C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> e C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> alquil. A  
título de exemplo, o termo "grupo heteroarila de 5 a 14  
elementos" destina-se especificamente a expor  
5 individualmente um grupo heteroarila com 5, 6, 7, 8, 9,  
10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9,  
5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8,  
6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-  
13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-  
10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12,  
12-14, 12-13 e 13-14 átomos de anel; e a expressão  
"opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes"  
destina-se especificamente a expor individualmente um  
grupo químico que pode incluir 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3,  
15 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, e 3-4 substituintes.

Os compostos aqui descritos podem conter um  
átomo assimétrico (também chamado de centro quirál), e  
alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou  
centro assimétricos que possam, portanto, dar origem a  
20 isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. Os  
presentes ensinamentos e compostos aqui apresentados  
incluem esses isômeros ópticos (enantiômeros) e  
diastereômeros (isômeros geométricos), assim como as  
misturas racêmicas e resolvidas, enantiomericamente

puras e estereoisômeros, assim como outras dos estereoisômeros R e S e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Isômeros ópticos podem ser obtidos em forma pura por procedimentos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica, que incluem a formação de sal diastereomérico, resolução cinética e síntese assimétrica. Os presentes ensinamentos também englobam isômeros cis e trans de compostos contendo frações alcenila (por exemplo, alcenos e iminas). Também se deve entender que os presentes ensinamentos englobam todos os regioisômeros possíveis, e suas misturas, que possam ser obtidos em forma pura por procedimentos de separação padronizados, conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina e cromatografia líquida de alto desempenho.

Em todo o relatório, as estruturas podem ou não ser apresentadas com nomes químicos. Quando surgir alguma dúvida quanto à nomenclatura, prevalece a estrutura.

Um aspecto dos presentes ensinamentos se refere a métodos de preparação dos compostos aqui apresentados. Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser preparados de acordo com os procedimentos

delineados nos esquemas abaixo, a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura, ou intermediários prontamente preparados, por emprego de métodos e procedimentos sintéticos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica. Métodos e procedimentos sintéticos padronizados para a preparação de moléculas orgânicas e transformações e manipulações de grupos funcionais podem ser prontamente obtidos na literatura científica relevante ou em livros-texto padrões no campo. Deve-se notar que, quando são dadas condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, razões molares de reagentes, solventes, pressões e outras), outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que declarado de outra forma. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes particulares ou solvente usado, mas essas condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica por procedimentos de otimização de rotina. Aquelles versados na técnica de síntese orgânica reconhecerão que a natureza e a ordem das etapas sintéticas apresentadas podem ser variadas para fins de otimizar a formação dos os compostos aqui descritos.

Os processos aqui descritos podem ser monitorizados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorizada por meios espectroscópicos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo,  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infravermelha, espectrofotometria (por exemplo, UV-visível) ou espectrometria de massa, e/ou por cromatografia, como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

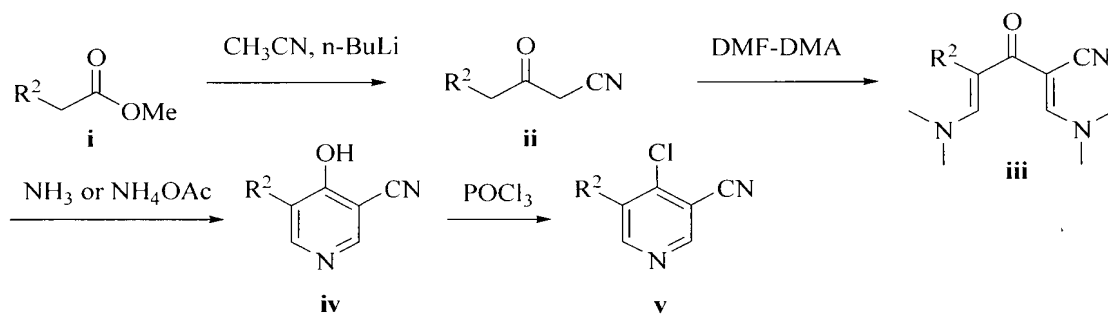
A preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos protetores apropriados podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica. A química dos grupos protetores pode ser encontrada, por exemplo, em Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Ed., Wiley & Sons, 2006, cuja exposição inteira é aqui incorporada por referência para todas as finalidades.

As reações dos processos aqui descritos podem ser realizadas em solventes adequados, que podem ser prontamente selecionados por aqueles versados na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados

tipicamente são substancialmente não reativos com os reagentes, intermediários e/ou produtos às temperaturas em que se realizam as reações, isto é, temperaturas que podem variar da temperatura de congelamento do solvente até a temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser realizada em um solvente ou em uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados.

O Esquema 1 abaixo representa uma via sintética exemplificativa para a preparação de um intermediário de compostos de fórmula I.

Esquema 1



15

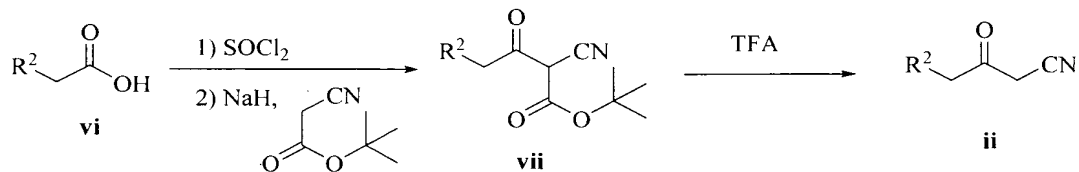
O éster de ácido acético **i** é convertido em 3-oxo-butironitrila **ii** por reação com o ânion de acetonitrila preparado por reação de acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) com uma base forte como *n*-butil lítio ( $n\text{-BuLi}$ ), em um solvente como THF. A reação de oxo-butironitrila **ii** com dimetilformamida-dimetil acetal ( $\text{DMF-DMA}$ ) em um

20

solvente como DMF a alta temperatura (por exemplo, 122°C) resulta na formação do intermediário bisdimetilaminometileno iii, que é convertido em 4-hidróxi-nicotinonitrila iv por reação com amônia (NH<sub>3</sub>) ou acetato de amônio (NH<sub>4</sub>OAc) em um solvente como etanol em refluxo. A reação da hidroxipiridina com oxicloreto de fósforo em refluxo (POCl<sub>3</sub>), com ou sem DMF catalítico, durante 2 a 6 horas resulta na conversão em 4-cloro-nicotinonitrila v.

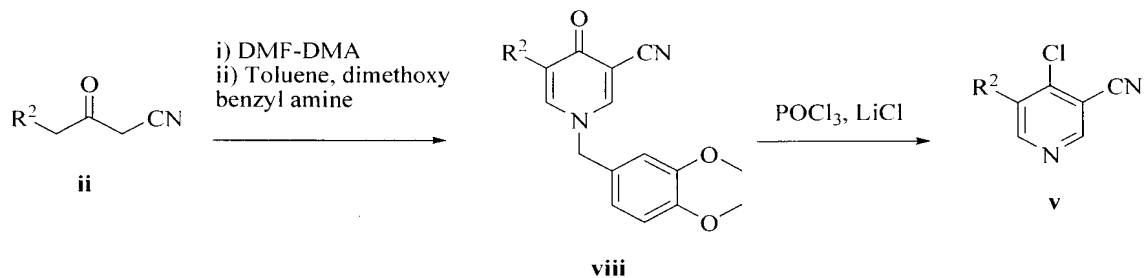
10 O Esquema 2 abaixo mostra um procedimento alternativo para a preparação de 3-oxo-butironitrila ii. Esse procedimento alternativo envolve a conversão de ácido acético vi no cloreto ácido correspondente por reação com um agente de cloração como cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) seguida pela reação do ânion de cianoacetato de tert-butila, preparado por reação de cianoacetato de tert-butila com uma base como hidreto de sódio (NaH), em um solvente como THF, para fornecer éster tert-butílico de ácido 2-ciano-3-oxo-butanóico 15 vii, que sofre desproteção do éster e descarboxilação para fornecer 3-oxo-butironitrila ii, por reação com um ácido como ácido trifluoroacético (TFA).

## Esquema 2



Alternativamente, conforme mostrado no Esquema 3 abaixo, o intermediário 5 bisdimetilaminametileno Ic obtido pela reação de 3-oxo-butironitrila ii com DMF-DMA pode ser reagido com 3,4-dimetoxibenzilamina em refluxo, em um solvente como tolueno, para fornecer 1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila viii. A reação de 10 viii com um excesso de LiCl em  $POCl_3$  em refluxo resulta na remoção do grupo dimetoxibenzila e na conversão na 4-cloro-nicotinonitrila v correspondente.

## Esquema 3



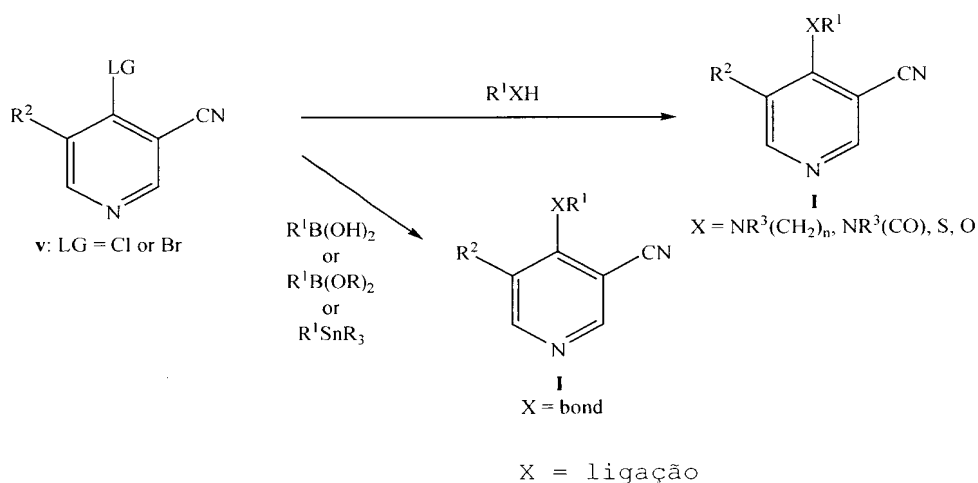
15

i) DMF-DMA

ii) Tolueno, dimetóxi benzil amina

O Esquema 4 abaixo representa uma via sintética exemplificativa para a preparação de compostos de fórmula I.

Esquema 4



5

Para preparar compostos de fórmula I em que X é  $-\text{NR}^3-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^3(\text{CO})-$ ,  $-\text{O}-$  ou  $-\text{S}-$ , em que  $n = 0 -$   
 10, uma 4-cloro-3-cianopiridina C-5 substituída v pode ser reagida com  $\text{R}^1\text{XH}$  sob uma das seguintes condições de reação: 1) em um solvente como etanol (EtOH), propanol, butanol, 2-etoxietanol (EtEtOH), 2-metoxietanol ou 2-butoxietanol a uma temperatura elevada de  $60 - 180^\circ\text{C}$ ,  
 15 opcionalmente na presença de cloridrato de piridina (Pir.HCl); 2) usando uma base alcalina, como hidreto de sódio (NaH), em um solvente como tetraidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) a temperaturas elevadas de  $60 - 120^\circ\text{C}$ ; 3) usando um catalisador de paládio, como

tris(dibenzilideno)acetona dipaládio ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), e um ligante de fosfina, como 2-dicicloexilfosfino-2'-(N, N-dimetilamino)bifenila (DavePhos) ou tributilfosfina, na presença de uma base, como fosfato de potássio ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ )  
5 ou t-butóxido de potássio, a temperaturas elevadas de 80 - 150°C; 4) usando uma base orgânica como trietilamina (TEA), piridina ou diisopropiletilamina (DIEA), em um solvente como DMF, N-metil-2-pirrolidona (NMP) ou EtEtOH, a temperaturas elevadas de 80 - 150°C;  
10 5) usando uma base inorgânica como carbonato de céσιο ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), em um solvente como acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ou DMF, a temperaturas elevadas de 80 - 150°C.

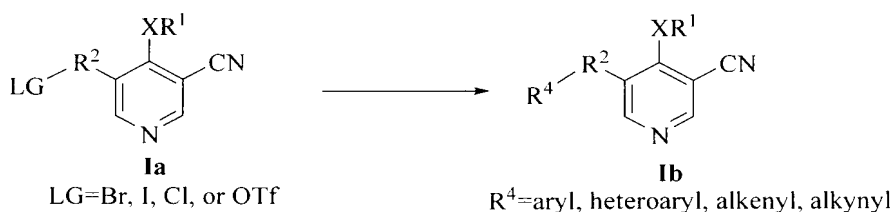
Quando X é uma ligação covalente, os compostos de fórmula I podem ser preparados por uma  
15 reação de acoplamento de 4-cloro-3-cianopiridina C-5 substituída v com um ácido borônico de fórmula  $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$ , ou éster borônico de fórmula  $\text{R}^1\text{B}(\text{OR})_2$ , em que R é um grupo alquila (por exemplo, um grupo alquila inferior), mediada por um catalisador de paládio como  
20 tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0)  $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$  ou acetato de paládio (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ), em um solvente como uma mistura de dimetoxietano (DME) e bicarbonato de sódio aquoso (aq.  $\text{NaHCO}_3$ ) ou carbonato de sódio aquoso (aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), opcionalmente na presença de um ligante

de fosfina, como trifenil fosfina ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ). Alternativamente, 4-cloro-3-cianopiridina v pode ser tratada com um estanano  $\text{R}^1\text{SnR}_3$ , em que R é um grupo alquila (por exemplo, um grupo alquila inferior), para  
5 fornecer compostos de fórmula I.

Com referência ao Esquema 5 abaixo, compostos de fórmula I adicionais, em que  $\text{R}^2$  é substituído com um grupo  $\text{R}^4$  selecionado de um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo alcenila e um grupo alcinila  
10 (fórmula Ib) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  é substituído com um grupo removível (LG), como brometo (Br), iodeto (I), cloreto (Cl) ou trifluorometano sulfonato (OTf) (fórmula Ia), conforme descrito no Esquema 5 abaixo.

15

Esquema 5



$\text{R}^4 = \text{arila, heteroarila, alcenila, alcinila}$

Mais especificamente, compostos de fórmula Ib  
20 em que  $\text{R}^4$  seja um grupo arila ou um grupo heteroarila podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula Ia com um ácido borônico ( $\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$ ), um éster

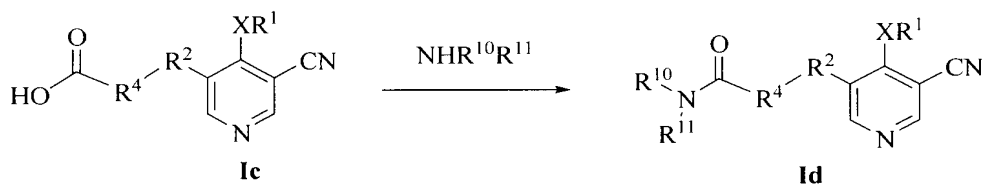
borônico ( $R^4B(OR)_2$ , em que R é um grupo alquila inferior), ou com um reagente de estanho orgânico (por exemplo,  $R^4SnBu_3$ ), mediado por um catalisador de paládio (por exemplo,  $(Ph_3P)_4Pd$  ou  $Pd(OAc)_2$ ), em um  
5 solvente como uma mistura de DME e aq.  $NaHCO_3$  ou aq.  $Na_2CO_3$ , opcionalmente na presença de um ligante de fosfina, como  $Ph_3P$ .

Da mesma forma, compostos de fórmula Ib em que  $R^4$  seja um grupo alcenila ou um grupo alcinila  
10 podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula Ia com um alceno ou alcino de fórmula  $R^4-H$  ou com um ácido ou éster borônico ou um reagente de estanho orgânico na presença de um catalisador de paládio (por exemplo,  $(Ph_3P)_4Pd$ ,  
15 diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), ou  $Pd(OAc)_2$ ), em um solvente como DMF, NMP, dioxano ou DME, na presença de um ligante como  $Ph_3P$  ou tri-*o*-tolilfosfina e uma base (por exemplo, carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) ou  $Na_2CO_3$ ), opcionalmente com a adição de uma base  
20 orgânica como TEA. Uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (I) pode ser opcionalmente usada para essa reação de acoplamento.

O Esquema 6 representa uma via sintética para a preparação de compostos de fórmula I adicionais, em

que tanto  $R^2$ , quanto  $R^4$  sejam grupos arila ou heteroarila, e  $R^4$  é adicionalmente substituído com uma amida (fórmula Id).

Esquema 6



5

Compostos de fórmula I em que  $R^2$  esteja substituído por um grupo arila ou heteroarila substituído por um ácido carboxílico (fórmula Ic) podem ser tratados com uma amina de fórmula  $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$  na presença de um catalisador (por exemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil amino)fosfônio (BOP)) e uma amina orgânica (por exemplo, TEA, DIEA ou piridina), em um solvente como MeOH ou EtOH, da temperatura ambiente a temperaturas elevadas de 50 - 80°C, para fornecer compostos de fórmula Id conforme descrito.

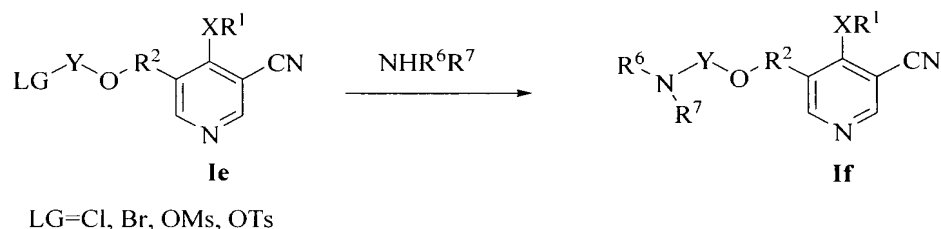
Compostos de fórmula I adicionais em que  $R^2$  é substituído com  $-\text{O}-\text{Y}-\text{NR}^6\text{R}^7$  (fórmula If) podem ser preparados conforme representado no Esquema 7 abaixo, por tratamento de compostos de fórmula I em que  $R^2$  esteja substituído com  $-\text{O}-\text{Y}-\text{LG}$  (fórmula Ie), em que LG é Cl, Br, metanossulfonila (mesila, OMs) ou p-

20

toluenossulfonila (tosila, OTs), com uma amina de fórmula  $\text{NHR}^6\text{R}^7$ , em um solvente como EtOH, DME ou DMF, opcionalmente na presença de NaI ou uma base como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

5

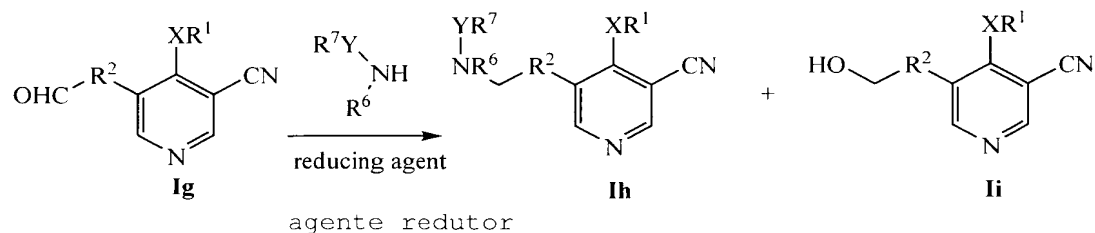
Esquema 7



Conforme representado no Esquema 8, compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  esteja substituído por  $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{YR}^7$  (fórmula Ih) podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  contém uma funcionalidade aldeído (fórmula Ig) com uma amina de fórmula  $\text{HNR}^6\text{YR}^7$ , na presença de um agente redutor (por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio ( $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ) ou cianoboroidreto de sódio), em um solvente como diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ou THF, com a adição opcional de DMF ou NMP e, de preferência, na presença de ácido acético. Compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  esteja substituído por  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  (fórmula Ii) podem ser formados como um subproduto dessa reação de aminação redutora.

20

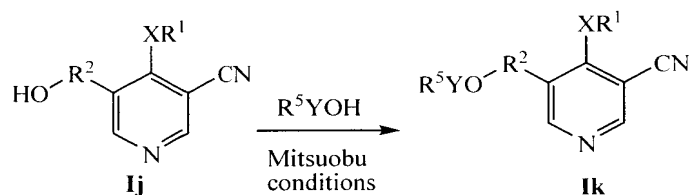
Esquema 8



5                    Conforme representado no Esquema 9, compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  esteja substituído por  $-\text{OYR}^5$  (fórmula Ik) podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula I em que  $\text{R}^2$  contém uma funcionalidade hidroxila (fórmula Ij) com um álcool de

10 fórmula  $\text{R}^5\text{YOH}$  sob condições de Mitsunobu. Essa reação pode ser conduzida em um solvente como THF, na presença de  $\text{Ph}_3\text{P}$  e azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de di-*t*-butila.

Esquema 9



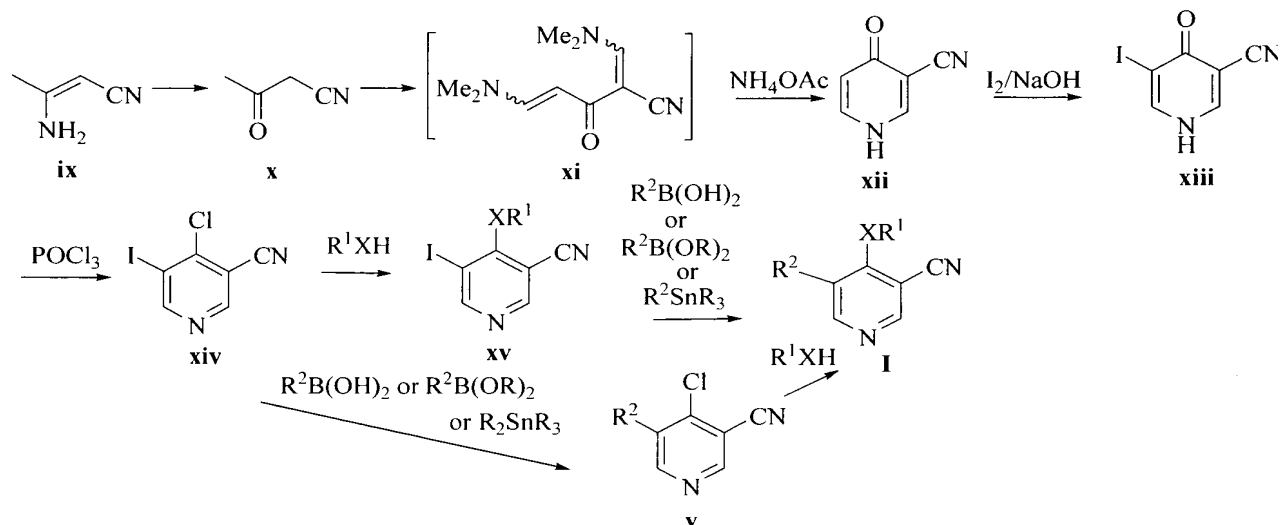
15

Condições de Mitsunobu

Compostos de fórmula I adicionais em que X não seja uma ligação podem ser preparados conforme

20 mostrado no Esquema 10, Esquema 11 e Esquema 12 abaixo.

Esquema 10



Uma mistura de 3-aminobut-2-enonitrila ix é  
 5 aquecida em ácido (por exemplo, HCl aquoso) para  
 fornecer acetoacetonitrila x. Acetoacetonitrila x é  
 tratada com t-butoxibis(dimetil amino)metano e DMF-DMA  
 a uma temperatura elevada, para fornecer 5-  
 (dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-  
 10 enonitrila xi, que é, então, tratada com acetato de  
 amônio em EtOH em refluxo, para produzir 4-  
 hidroxinicotinonitrila xii. (Uma síntese alternativa de  
 4-hidroxinicotinonitrila foi relatada na literatura:  
 Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques*  
 15 *des Pays-Bas*, 81: 792-796 (1962)). Uma mistura de 4-  
 hidroxinicotinonitrila xii, iodo e NaOH em água é  
 aquecida durante uma noite, para fornecer 4-hidróxi-5-

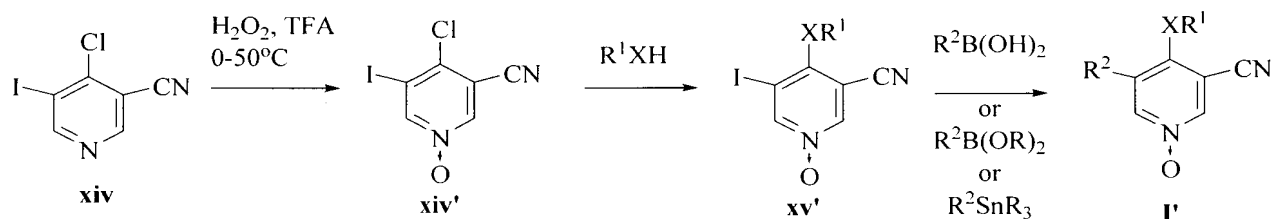
iodonicotinonitrila xiii, que é, então, tratada com  $\text{POCl}_3$  a uma temperatura elevada, para fornecer 4-cloro-5-iodonicotinonitrila xiv. O intermediário xiv pode ser, então, tratado com  $\text{R}^1\text{XH}$ , em que X não é uma

5 ligação (por exemplo,  $\text{R}^1\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^1\text{OH}$ ,  $\text{R}^1\text{SH}$  e outros), para fornecer a 5-iodo-nicotinonitrila 4-substituída xv. Um tratamento adicional com um ácido borônico  $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ , éster de ácido borônico  $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$  ou estanoano  $\text{R}^2\text{SnR}_3$  (em que R, em cada caso, é um grupo alquila inferior)

10 fornece compostos de fórmula I. Alternativamente, o intermediário xiv pode ser tratado com um ácido borônico  $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ , um éster de ácido borônico  $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$  ou um estanoano  $\text{R}^2\text{SnR}_3$  (em que R, em cada caso, é um grupo alquila inferior), seguido pela reação com  $\text{R}^1\text{XH}$ ,

15 para fornecer compostos de fórmula I.

Esquema 11

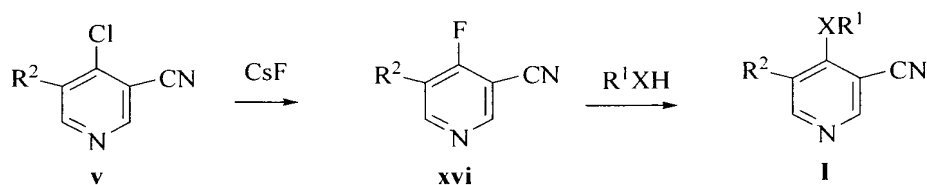


Conforme representado no Esquema 11, o

20 tratamento de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila xiv com um agente oxidante, de preferência peróxido de hidrogênio, em ácido trifluoroacético a temperaturas de  $0 - 50^\circ\text{C}$ ,

fornece 4-cloro-5-iodo-1-óxi-nicotinonitrila xiv'. A  
 adição de R<sup>1</sup>XH sob as condições previamente indicadas  
 fornece compostos de fórmula xv'. A adição de um ácido  
 borônico, éster ou um organoestano sob as condições  
 5 previamente indicadas fornece compostos de fórmula I'.

Esquema 12



Conforme mostrado no Esquema 12, o tratamento  
 de compostos de fórmula v com CsF em um solvente como  
 10 DMF fornece o análogo 4-fluoro xvi. O deslocamento  
 subsequente do grupo 4-fluoro com R<sup>1</sup>XH em um solvente  
 como DMSO fornece compostos de fórmula I.

Aspectos dos presentes ensinamentos podem ser  
 melhor compreendidos à luz dos exemplos a seguir, que  
 15 não devem ser tomados de forma alguma como limitativos  
 do âmbito dos presentes ensinamentos.

Mais especificamente, os exemplos a seguir  
 ilustram várias vias sintéticas que podem ser usadas  
 para preparar compostos de fórmula I. As condições de  
 20 HPLC usadas nos exemplos são relacionadas a seguir:

(a) coluna: Prodigy ODS3, 4,6 × 150 mm, da  
 Fenomenex (Torrance, CA); fase móvel A: 0,02% de ácido

trifluoroacético (TFA) em água; fase móvel B: 0,02% de TFA em CH<sub>3</sub>CN, 10 - 95% de B em 20 minutos (min); taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 215 nm;

5 (b) coluna: Prodigy ODS3, 4,6 × 150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); fase móvel A: 0,02% de ácido trifluoroacético (TFA) em água; fase móvel B: CH<sub>3</sub>CN, 10 - 90% de B; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; comprimento de onda de detecção: 215 nm;

10 (c) coluna: Prodigy ODS3, 4,6 × 150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); fase móvel A: 0,02% de ácido fórmico em água; fase móvel B: 0,02% de ácido fórmico em acetonitrila, 10 - 95% de B em 3 min, 95 - 10% de B em 1 min; temperatura da coluna: 40°C; comprimento de  
15 onda de detecção: 215 nm;

(d) coluna: YMC C18, 4,6 × 50 mm, 5 microns, da YMC (Kyoto, Japão); fase móvel A: 90% de água + 10% de MeOH + 0,02% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; fase móvel B: 90% de MeOH + 10% de água + 0,02% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1 - 100% de B em 2 min,  
20 até 10 min a 100% de B, então, 100 - 1% de B em 1 min;

(e) coluna: Aquasil C18, 2,1 × 50 mm, da Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); 5,5 min de gradiente de CH<sub>3</sub>CN em água/ácido fórmico; taxa de

fluxo: 0,8 mL/min; comprimento de onda de detecção: 254 nm;

(f) coluna: Xterra MS C18, 3,5  $\mu$ m, 2,1  $\times$  30 mm, da Waters Corp. (Milford, MA); 5 min de gradiente de CH<sub>3</sub>CN em água/ácido fórmico; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; comprimento de onda de detecção: 215 nm;

(g) coluna: Prodigy ODS3, 4,6  $\times$  150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); 20 min de gradiente de CH<sub>3</sub>CN em água/TFA; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; comprimento de onda de detecção: 215 nm;

(h) coluna: Prodigy ODS3, 4,6  $\times$  150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); 20 min de gradiente de metanol (MeOH) em água/TFA; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; comprimento de onda de detecção: 215 nm;

(i) coluna: XBridge C18, 4,6  $\times$  50 mm, da Waters Corp. (Milford, MA); 5,5 min de gradiente de CH<sub>3</sub>CN em água/ácido fórmico; taxa de fluxo: 0,8 mL/min; comprimento de onda de detecção: 254 nm;

(j) coluna: Pursuit<sup>®</sup> PFP, 4,6  $\times$  150 mm, da Varian, Inc. (Palo Alto, CA); 20 min de gradiente de CH<sub>3</sub>CN em água/TFA; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; comprimento de onda de detecção: 215 nm; e

(k) coluna: Aquasil C18, 2,1 × 50 mm, da Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em água; fase móvel B: 0,1% de ácido fórmico em CH<sub>3</sub>CN, 0 - 100% de B em 2,5 min; taxa de fluxo: 0,8 mL/min; temperatura da coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 254 nm.

Exemplo 1: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila  
101

10 Uma solução de ácido 3,4-dimetoxifenil acético (50 mM) em MeOH (100 mL) com ácido sulfúrico concentrado (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., 1 mL) ou ácido clorídrico concentrado (HCl conc.) foi aquecida ao refluxo durante uma noite. A concentração até secar em um evaporador  
15 rotativo e bomba de alto vácuo durante uma noite forneceram o éster como um óleo que foi usado diretamente na etapa seguinte.

A um balão de fundo redondo com três gargalos de 1,0 L, adicionaram-se 50 mL de THF, e a mistura de  
20 reação foi resfriada a -78°C. Butil lítio (BuLi, 1,6 M, 14,4 mL, 23 mmoles) foi adicionado gota a gota, mantendo-se a temperatura abaixo de -70°C. Acetonitrila (1,3 mL, 25 mmoles) em 30 mL de THF foi adicionado gota a gota ao balão enquanto se agitava e resfriava. Após 2

horas (h) de agitação, éster metílico de ácido (3,4-dimetoxifenil)acético (2,3 g, 11 mmoles) foi adicionado à mistura coloidal branca resultante no balão. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 h, seguido  
5 pela adição de solução saturada de cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 75 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada para remover o agente de secagem e evaporada até secar para fornecer o produto bruto. Esse produto bruto foi  
10 purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com 30 - 70% de acetato de etila (EtOAc) em hexanos, para fornecer 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrila na forma de um óleo âmbar solidificável, 1,8 g (75%).

15 A uma solução de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrila (5,0 g, 23 mmoles) em DMF (12 mL), adicionou-se dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA, 13,5 mL, 101 mmoles), e a solução foi aquecida a  $122^\circ\text{C}$  durante uma noite. A concentração em um evaporador  
20 rotativo sob alto vácuo forneceu um sólido vermelho laranja. Esse sólido foi dissolvido em EtOH (100 mL), e se adicionou um excesso de acetato de amônio, e a mistura de reação foi aquecida a  $85^\circ\text{C}$  durante 1 h. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura

ambiente (T.A.) durante 1 h, então, os sólidos foram coletados por filtração e lavados com EtOH (frio), para fornecer 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxicotinonitrila (4,1 g, 69%) como um sólido marrom. O filtrado foi concentrado em um evaporador rotativo, e o resíduo foi purificado em sílica gel com 0 - 25% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer uma quantidade adicional de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxicotinonitrila.

Uma solução de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxicotinonitrila (4 g, 15,7 mmoles) em oxicloreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>, 25 mL) foi aquecida a 125°C durante 1,5 h, então, resfriada à T.A. e vertida em uma mistura de gelo/hidróxido de sódio a 3 N (NaOH)/EtOAc. A mistura foi agitada, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para fornecer 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (3,9 g, 91%) como um sólido marrom.

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (824 mg, 3 mmoles), 5-aminoindol (396 mg, 3 mmoles) e Pir.HCl (345 mg, 3 mmoles) em EtEtOH (25 mL) foi aquecida ao refluxo durante 8 h, resfriada à T.A. e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica gel, eluindo-se

com 0 - 25% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer 977 mg (88% de rendimento) de um óleo marrom amarelado, que foi triturado com MeOH/éter etílico para fornecer 525 mg (47%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 101 como um sólido marrom amarelado. MS 371,2 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 1,70 min <sup>(a)</sup>.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 101 e usando-se a amina apropriada na última etapa, prepararam-se os compostos da Tabela 2.

TABELA 2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
102	4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	1,85 <sup>(a)</sup>	390
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino) nicotinonitrila	1,50 <sup>(a)</sup>	383
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino) nicotinonitrila	1,61 <sup>(a)</sup>	383
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino) nicotinonitrila	2,06 <sup>(a)</sup>	386

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
106	4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	1,75 <sup>(a)</sup>	390
107	4-(2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	2,03 <sup>(a)</sup>	372
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino) nicotinonitrila	1,65 <sup>(a)</sup>	371
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	1,62 <sup>(a)</sup>	371
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	2,15 <sup>(a)</sup>	385
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	2,01 <sup>(a)</sup>	376,1
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino) nicotinonitrila	2,22 <sup>(a)</sup>	382,1

Exemplo 2: Preparação de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 113

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-cloro-5-(3,4-

dimetoxifenil) nicotinonitrila (Exemplo 1), 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de ácido 3-bromofenilacético. 5-(3-Bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 113 foi, então, preparada usando-se dois métodos.

Método A: Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 101 (Exemplo 1), o composto do título foi preparado a partir de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila e purificado por cromatografia flash em coluna de sílica gel, eluindo-se com 0 - 25% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. MS: 389,0 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 1,92 min <sup>(a)</sup>.

Método B: Uma solução de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila (4,42 g, 15 mmoles), 5-aminoindol (1,99 g, 15 mmoles) em EtEtOH (44 mL) foi aquecida ao refluxo durante 12 h, então, resfriada à T.A. A mistura de reação foi vertida em solução aq. saturada de NaHCO<sub>3</sub>, com o que o produto bruto precipitou. Este foi filtrado, e o sólido bruto foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado e purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com EtOAc/hexano a 1:1 para fornecer 4,2 g (72% de rendimento) do composto do título como um sólido

amarelo em espuma. MS: 389,0 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 1,92 min <sup>(a)</sup>.

Exemplo 3: Preparação de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 114

5                   Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 2, Método B, 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila foi preparada a partir de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila e 4-aminoindol. MS: 389,2 (M+H).

10                   Exemplo 4: Preparação de 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 115

                  Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação da 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (Exemplo 1), 5-(2-  
15 bromofenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de ácido 2-bromofenilacético. Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 115  
20 foi preparada a partir de 5-(2-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila. MS: 389,0 (M+H).

Exemplo 5: Preparação de 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 116

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação da 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (Exemplo 1), 5-(4-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de ácido 4-bromofenilacético. Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 116 foi preparada a partir de 5-(4-bromofenil)-4-cloronicotinonitrila. MS: 389,0 (M+H).

Exemplo 6: Preparação de 5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 478

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Método B), preparou-se 5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila. Tempo de retenção de HPLC: 8,0 min <sup>(g)</sup>; faixa de fusão: 208 - 210°C; e HRMS: 429,19278.

Exemplo 7: Preparação de 5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 117

Uma mistura de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 113 (39 mg, 0,1 mmol), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (2,3 mg, 0,002 mmoles) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. a 2M (0,1

mL) em DME (2 mL) foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 5 min, então, adicionou-se ácido 3-aminofenilborônico (17 mg, 0,11 mmoles), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 12 h. Depois de  
 5 resfriar à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotino-nitrila 117. MS: 402 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 1,72 min <sup>(a)</sup>.

10 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 117, os compostos 118 - 150 na Tabela 3 foram sintetizados a partir de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 113, 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-  
 15 ilamino) nicotinonitrila 114, 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 115 ou 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 116 e o ácido borônico apropriado.

TABELA 3

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,01 <sup>(a)</sup>	412	N/A
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	1,71 <sup>(a)</sup>	402	N/A
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino) piridin-3-il]bifenil-4-il} acetamida	1,87 <sup>(a)</sup>	444	N/A
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil) nicotinonitrila	1,50 <sup>(a)</sup>	388	N/A
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino) piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida	1,88 <sup>(a)</sup>	458	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	2,04 <sup>(a)</sup>	498	N/A
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrila	1,84 <sup>(a)</sup>	374	N/A
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrila	N/A	403,0	N/A
126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ila amino)nicotinonitrila	9,3 <sup>(a)</sup>	389,0	N/A
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metila bifenil-3-il)nicotinonitrila	2,20 <sup>(a)</sup>	401,5	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metila bifenil-3-il) nicotinonitrila	2,20 <sup>(a)</sup>	401,5	N/A
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,18 <sup>(a)</sup>	421,9	N/A
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,23 <sup>(a)</sup>	421,9	N/A
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,24 <sup>(a)</sup>	421,9	N/A
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,04 <sup>(a)</sup>	412,5	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
133	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino) piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico	2,80 <sup>(a)</sup>	431,5	N/A
134	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino) piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico	1,91 <sup>(a)</sup>	431,5	N/A
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino) piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico	N/A	431,1	N/A
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil) fenil] nicotinonitrila	2,08 <sup>(a)</sup>	393,5	N/A
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil) nicotinonitrila	1,59 <sup>(a)</sup>	388,5	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
138	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil) nicotinonitrila	1,80 <sup>(a)</sup>	389,4	N/A
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil] nicotinonitrila	2,50 <sup>(a)</sup>	405,1	N/A
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,31 <sup>(a)</sup>	433,1	N/A
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil] nicotinonitrila	2,39 <sup>(a)</sup>	391,1	N/A
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,30 <sup>(a)</sup>	375,1	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,37 <sup>(a)</sup>	419,1	N/A
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,38 <sup>(a)</sup>	419,1	N/A
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,40 <sup>(a)</sup>	419,1	N/A
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil) fenil] nicotinonitrila	2,28 <sup>(a)</sup>	391,1	N/A
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil) fenil] nicotinonitrila	N/A	393,2	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de fusão (°C)
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	N/A	498,3	N/A
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrila	N/A	484,3	N/A
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrila	N/A	421,1	196-199 (decomp)

Exemplo 8: Preparação de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil) nicotinonitrila 151

Ácido 3-nitrofenil acético (9,5 g, 52 mmoles) e cloreto de tionila (20 mL) foram agitados durante uma noite à T.A., então, evaporados até secar. Em um balão separado, NaH (dispersão em óleo a 60%, 5,5 g, 1,4

mmoles) foi posto em suspensão em THF (100 mL), e a mistura foi resfriada a 0°C, e se adicionou cianoacetato de tert-butila (8,8 g, 62 mmoles). Após 15 min, adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de 3-nitrofenilacetila como acima em THF. A mistura de reação foi deixada aquecer à T.A. e agitada durante 4 h, finalizada pela adição de salmoura e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

A uma solução de éster tert-butílico de ácido 2-ciano-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butírico (9,5 g, 31 mmoles) em tolueno (40 mL), adicionou-se TFA (4 mL), e a solução foi aquecida ao refluxo durante 2 h, então, o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel para fornecer 4,0 g de 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrila (37% em 2 etapas).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 101 (Exemplo 1), 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrila foi convertida em 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)-nicotino-nitrila 151. MS: 356 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 2,50 min <sup>(a)</sup>.

Exemplo 9: Preparação de N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil} acetamida 152

A uma solução de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil) nicotinonitrila 151 (9 mg, 0,025 mmoles) em 5 MeOH (1 mL), adicionaram-se hidrazina (20  $\mu$ L) e Níquel Raney (2 - 5 mg). A mistura foi agitada durante 2 h, então, filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto reduzido bruto, que foi, então, dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) e piridina (20 10  $\mu$ L), e se adicionou cloreto de acetila (20  $\mu$ L). Depois de agitar durante 1 h, a mistura de reação foi evaporada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparatória para fornecer o composto do título (4 mg). MS: 366,0 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 1,61 min 15 (a).

Exemplo 10: Preparação de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotino-nitrila 153

A uma solução sob agitação de ácido 3- 20 hidróxi-4-metoxifenil acético (24,8 g, 136 mmoles) em 200 mL de MeOH, adicionou-se 1 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante uma noite. O metanol foi removido por evaporação a vácuo, e o resíduo foi vertido em solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e

extraído com EtOAc (3 x 150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, então, lavados com salmoura, secados sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer 23,9 g (90% de rendimento) de éster metílico de ácido 3-hidróxi-4-metoxifenil acético como um óleo amarelo.

A uma solução sob agitação de éster metílico de ácido 3-hidróxi-4-metoxifenil acético (5,0 g, 25,5 mmoles), iodeto de tetrabutílamônio (TBAI, 0,941 g, 2,5 mmoles) e éter 2-bromoetilmetílico (4,6 mL, 50,9 mmoles) em 150 mL de acetona, adicionou-se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,4 g, 53,4 mmoles). A mistura foi agitada durante 21,5 h ao refluxo. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre água e EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer 8,15 g de um óleo laranja, que foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com 10 - 50% EtOAc em hexano, para fornecer 5,33 g (82% de rendimento) de éster metílico de ácido 4-metóxi-3-(2-metoxietóxi) fenilacético como um óleo amarelo claro.

A um balão de fundo redondo com três gargalos de 250 mL, adicionaram-se 10 mL de THF anidro, e se resfriou a -78°C. Adicionou-se *n*-butil lítio (2,5 M em

hexano, 8,06 mL, 12,9 mmoles), e a mistura foi agitada durante 5 min. CH<sub>3</sub>CN anidro (0,696 mL, 13,3 mmoles) em 5 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota a -78°C. Após 1 h de agitação, éster metílico de ácido 4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenilacético (1,10 g, 4,3 mmoles) em 10 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota à mistura coloidal branca resultante. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 h, seguido pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl a -78°C. A solução foi aquecida à T.A., diluída com 100 mL de água e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com um gradiente de 30 - 60% de EtOAc em hexanos para fornecer 769 mg (68% de rendimento) de 4-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila como um óleo incolor.

A uma solução sob agitação de 4-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila (9,91 g, 34,5 mmoles) em 20 mL de DMF anidro, adicionou-se DMF-DMA (20,2 mL, 152 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 100°C durante 15 h e foi concentrada a vácuo. O material bruto foi misturado com 3,4-

dimetoxibenzilamina (0,687 mL, 41,4 mmoles) em 20 mL de tolueno anidro, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com um gradiente de 50 - 100% EtOAc/hexano para fornecer 8,5 g (55% de rendimento) de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila como uma espuma amarela/laranja.

10 Uma solução de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila (300 mg, 0,666 mmoles) e cloreto de lítio (LiCl, 254 mg, 6 mmoles) em 2,5 mL de POCl<sub>3</sub> foi aquecida ao refluxo durante 2,5 h. O excesso  
15 de POCl<sub>3</sub> foi removido por evaporação a vácuo e foi, então, co-evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de acetato de etila e lavado com hidróxido de sódio aquoso a 1 N gelado. A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO<sub>4</sub> anidro,  
20 filtrada e concentrada a vácuo, e o sólido resultante foi triturado com álcool isopropílico para fornecer 166 mg (78% de rendimento) de 4-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-nicotinonitrila como um sólido esbranquiçado.

A uma solução sob agitação de 4-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-nicotinonitrila (100 mg, 0,313 mmoles), 4-aminoindol (62 mg, 0,47 mmoles), DavePhos (37 mg, 0,094 mmoles) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (99,8 mg, 0,47 mmoles) em 4 mL de éter etileno glicol metílico anidro, adicionou-se Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28,7 mg, 0,031 mmoles). A mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h, então, resfriada, filtrada através de celite, concentrada a vácuo e cristalizada por titulação com éter/hexano para fornecer 42,5 mg (33% de rendimento) do composto do título 153 como um sólido castanha. MS: 415,1 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 7.70 min <sup>(b)</sup>.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 153 e usando-se a amina apropriada, foram preparados os compostos da Tabela 4.

TABELA 4

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	7,70 <sup>(b)</sup>	415,2
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-	8,50 <sup>(b)</sup>	415,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
	metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila		
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	7,85 <sup>(b)</sup>	433,1
157	5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	8,50 <sup>(b)</sup>	429,1
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	10,7 <sup>(b)</sup>	417,0

Exemplo 11: Preparação de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila 159

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do éster metílico de ácido 4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenilacético no Exemplo 9, [3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]acetato de etila foi

preparado a partir de éster etílico de ácido 4-hidróxi-3-metoxifenilacético. 4-(1H-Indol-4-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila 159 foi, então, preparada seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação da 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-nicotinonitrila 153 (Exemplo 9). MS: 415,2 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 7,9 min <sup>(b)</sup>.

O compostos da Tabela 5 foram preparados seguindo-se os procedimentos descritos para a preparação do composto 153 a partir de 4-cloro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila.

TABELA 5

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	7,8 <sup>(b)</sup>	415,2
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	8,6 <sup>(b)</sup>	415,2
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila	7,8 <sup>(b)</sup>	433,0

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
163	5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	8,7 <sup>(b)</sup>	429,1

Exemplo 12: Preparação de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila 164

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 9, 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila 164 foi preparada a partir de ácido 3-hidroxifenilacético. MS: 385,2 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 7.10 min <sup>(b)</sup>.

Exemplo 13: Preparação de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrila 165

A uma solução sob agitação de éster metílico de ácido 3-hidroxifenilacético (22,6 g, 136 mmoles) e p-toluenossulfonato de 2-cloroetila (40 g, 171 mmoles) em 900 mL de acetona, adicionou-se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88,8 g, 272 mmoles), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 h. A mistura de reação foi, então, resfriada, filtrada

e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com um gradiente de 0 - 7% de EtOAc em hexanos para fornecer 28,9 g (90% de rendimento) de éster metílico de ácido [3-(2-cloroetóxi)fenil]-acético como um óleo incolor.

A um balão de fundo redondo com três gargalos de 1,0 L, adicionaram-se 150 mL de THF anidro e se resfriou a  $-78^{\circ}\text{C}$ . *n*-Butil lítio (2,5 M em hexano, 52,5 mL, 131 mmoles) foi adicionado gota a gota.  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidro (7,2 mL, 138 mmoles) em 150 mL de THF anidro foi subsequente-mente adicionado gota a gota ao balão enquanto se agitava e resfriava. Após 1 h de agitação, éster metílico de ácido [3-(2-cloroetóxi)fenil]-acético (15 g, 66 mmoles) em 20 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota à mistura coloidal branca resultante no balão. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 h, seguido pela adição de uma mistura a 4:1 de MeOH:ácido acético (AcOH) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A solução foi diluída com 500 mL água e extraída com EtOAc (4 x 150 mL). A camada orgânica foi separada, secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O AcOH residual foi removido por concentração a vácuo com tolueno. O resíduo foi passado através de sílica gel, eluindo-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para fornecer 4-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-3-

oxo-butironitrila como um sólido esbranquiçado, 16,0 g (99% de rendimento).

A uma solução sob agitação de 4-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila (16,0 g, 67,0 mmoles) em 100 mL DMF anidro, adicionaram-se DMF-DMA (19,7 mL, 148 mmoles) e TEA (9,4 mL, 67,0 mmoles), e a solução foi aquecida a 100°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, passado através de Magnesol<sup>®</sup> e concentrado. O material bruto foi, então, agitado com 3,4-dimetoxibenzilamina (11 mL, 74 mmoles) em 100 mL de tolueno anidro ao refluxo durante 2 h. A reação foi resfriada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com EtOAc para fornecer 11,8 g (41% de rendimento) de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila como um sólido esbranquiçado.

Uma solução de 5-[3-(2-cloroetóxi)-fenil]-1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila (2,5 g, 5,9 mmoles) e LiCl (2,3 g, 53 mmoles) em 22 mL de POCl<sub>3</sub> foi aquecida ao refluxo durante 2,5 h. O excesso de POCl<sub>3</sub> foi removido por concentração a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 100

mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavado com NaOH a 3 N gelado. A camada orgânica foi separada, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com 30% de EtOAc em hexanos para fornecer 1,3 g (75% de rendimento) de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]nicotinonitrila como um sólido esbranquiçado.

A uma solução sob agitação de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-nicotinonitrila (200 mg, 0,68 mmoles), 4-aminoindol (135 mg, 1 mmoles), DavePhos (80 mg, 0,20 mmoles), e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (216 mg, 1 mmol) em 4 mL éter etileno glicol metílico anidro, adicionou-se  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (62 mg, 0,07 mmoles). A mistura foi aquecida a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h, então, resfriada, filtrada através de celite, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com um gradiente de 5 - 50% de MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para fornecer 155 mg (59% de rendimento) de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrila 165 como um sólido castanha. MS: 389,1 (M+H), tempo de retenção de HPLC: 9,60 min <sup>(a)</sup>.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 165, foram

preparados os compostos 166 e 167 da Tabela 6 a partir de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-nicotinonitrila.

TABELA 6

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
166	5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ila amino) nicotinonitrila	9,91 <sup>(a)</sup>	389,1
167	5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ila amino) nicotinonitrila	9,45 <sup>(a)</sup>	389,1

5                    Exemplo 14: Preparação de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-fenil} nicotinonitrila 168

Método A: Uma solução sob agitação de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotino-  
 10 nitrila 165 (100 mg, 0,26 mmoles) e N-metilpiperazina (262 mg, 2,6 mmoles) em 2,5 mL de EtOH foi aquecida a 105°C durante 7 h. A reação foi resfriada, vertida em 25 mL de água e esfriada a 0°C. O sólido foi filtrado e secado a vácuo a 50°C durante uma noite, para fornecer  
 15 40 mg (34% de rendimento) do composto do título como um sólido marrom.

Método B: Uma mistura de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 165 (150 mg, 0,39 mmoles), N-metilpiperazina (390 mg, 3,9 mmoles) e NaI (quantidade catalítica) em DME (2,0 mL) foi aquecida ao refluxo durante durante uma noite. A mistura de reação foi dividida entre NaHCO<sub>3</sub> saturado e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados e purificados por cromatografia flash em sílica gel, eluindo-se com um gradiente de 2 - 15% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer 141 mg (79% de rendimento) do composto do título como um sólido esbranquiçado.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Método A para a preparação do composto 168, foram preparados os compostos 169 - 171 da Tabela 7 a partir de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 165; os compostos 172 e 173 foram preparados a partir de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino) nicotinonitrila 166; e os compostos 174 e 175 foram preparados a partir de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 167. Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Método B para a preparação do composto 168, foram preparados os compostos 176 to 177 da Tabela

7 a partir de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 167.

TABELA 7

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	5,01 <sup>(a)</sup>	453,2
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,40 <sup>(a)</sup>	424,2
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,20 <sup>(a)</sup>	440,2
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	3,91 <sup>(a)</sup>	438,2
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,97 <sup>(a)</sup>	424,2
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,52 <sup>(a)</sup>	440,2
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,14 <sup>(a)</sup>	424,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-ila etóxi)fenil] nicotinonitrila	5,33 <sup>(a)</sup>	440,2
176	5-(3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}etóxi)fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	1,35 <sup>(c)</sup>	414,4
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	0,67 <sup>(c)</sup>	467,5

Exemplo 15: Preparação de 5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 178

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 12, 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil] nicotinonitrila foi preparada a partir de (3-hidróxi-4-metoxifenil)acetato de metila. Seguindo-se  
 10 do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 178 foi preparada a partir de 4-cloro-

5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-nicotinonitrila. MS: 419,1 (M+H); faixa de fusão: 153-155°C.

Seguindo-se os procedimentos para a preparação do composto 168 (Exemplo 13, Método A), os compostos 179-183 da Tabela 8 foram preparados a partir de 5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 178.

TABELA 8

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
179	5-{3-[2-(dietilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	0,613 <sup>(c)</sup>	456,2
180	5-{3-[2-(diisopropilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	0,597 <sup>(c)</sup>	484,2
181	5-{3-[2-(benzilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	1,038 <sup>(c)</sup>	490,2
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	0,456 <sup>(c)</sup>	458,2
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-	0,533 <sup>(c)</sup>	498,1

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
	tiadiazol-2-il)amino]etóxi} fenil) nicotinonitrila		

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 168 (Exemplo 13, Método B), foram preparados os compostos da Tabela 5 9.

TABELA 9

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
345	5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	7,7 <sup>(g)</sup>	442,2	442,22426	186-188
414	5-(4-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,41 <sup>(e)</sup>	428,2	N/A	N/A
415	5-(4-{2-[(3-hidroxi)propil]amino]etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,43 <sup>(e)</sup>	442,2	N/A	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
416	5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,51 <sup>(e)</sup>	456,2	N/A	N/A
417	5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,32 <sup>(e)</sup>	455,2	N/A	N/A
418	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	1,48 <sup>(e)</sup>	438,2	N/A	N/A
419	5-{4-[2-(benzilamino)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,62 <sup>(e)</sup>	474,2	N/A	N/A
420	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	1,31 <sup>(e)</sup>	481,3	N/A	N/A
421	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila	1,35 <sup>(e)</sup>	493,3	N/A	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
422	5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,47 <sup>(e)</sup>	482,2	N/A	N/A
423	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil) nicotinonitrila	1,36 <sup>(e)</sup>	521,3	N/A	N/A
424	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil) nicotinonitrila	1,36 <sup>(e)</sup>	535,3	N/A	N/A
425	5-(4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,50 <sup>(e)</sup>	481,3	N/A	N/A
426	5-(4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) etóxi]fenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,36 <sup>(e)</sup>	481,3	N/A	N/A
427	5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etóxi}fenil)-	1,36 <sup>(e)</sup>	497,3	N/A	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
428	5-[4-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,36 <sup>(e)</sup>	524,3	N/A	N/A
429	5-[4-(2-{[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,34 <sup>(e)</sup>	492,2	N/A	N/A
430	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	1,53 <sup>(e)</sup>	530,3	N/A	N/A
431	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	1,40 <sup>(e)</sup>	530,3	N/A	N/A
432	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	1,55 <sup>(e)</sup>	475,2	N/A	N/A
433	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-	1,47 <sup>(e)</sup>	475,2	N/A	N/A

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
	3-ilmetil) amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila				
434	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil) amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	1,44 <sup>(e)</sup>	475,2	N/A	N/A
435	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etóxi]fenil) nicotinonitrila	1,76 <sup>(e)</sup>	528,3	N/A	N/A
438	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	1,312 <sup>(f)</sup>	507,1	N/A	N/A
472	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-(4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]fenil) nicotinonitrila	4,6 <sup>(g)</sup>	481,3	481,2715	168-169
473	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropóxi)fenil] nicotinonitrila	5,1 <sup>(g)</sup>	468,3	N/A	176-177
474	4-[(4-metil-1H-indol-5-	5,7 <sup>(g)</sup>	466,3	466,2608	169-170

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
	il) amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropóxi) fenil] nicotinonitrila				
475	5-{4-[3-(dimetilamino)propóxi] fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	5,0 <sup>(g)</sup>	426,3	426,22905	180-181
491	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butóxi] fenil} nicotinonitrila	4,8 <sup>(g)</sup>	495,4	495,28638	149-151
496	4-[(6-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi] fenil} nicotinonitrila	4,4 <sup>(g)</sup>	467,4	467,25576	167-168
502	4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butóxi] fenil} nicotinonitrila	0,7 <sup>(g)</sup>	495,4	495,28504	204-207
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il) amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletóxi) fenil] nicotinonitrila	7,1 <sup>(h)</sup>	452,2	452,246	96,9- 98,6
505	5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-	5,9 <sup>(h)</sup>	468,2	468,23924	96,0-

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
	1-il)etóxi]fenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila				97,2
506	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	4,7 <sup>(h)</sup>	521,3	521,30196	187-190
520	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	6,5 <sup>(h)</sup>	N/A	453,24093	125-128 (decomp)

Exemplo 16: Preparação de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil) nicotinonitrila 184

5 A 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 150 (100 mg, 0,238 mmoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) e NMP (0,5 mL), resfriada com um banho de água gelada, adicionou-se Na(OAc)<sub>3</sub>BH (264 mg, 1,2 mmoles) e N-metilpiperazina (133 µL, 1,2 mmoles). A  
10 mistura resultante foi agitada à T.A. durante uma noite e dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aq.. Os orgânicos

combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados e purificados por TLC preparatória, eluindo-se com 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer 63 mg (53% de rendimento) do composto do título como um sólido amarelo claro. MS: 5 505,2 (M+H); faixa de fusão: 120-123°C.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 184, os compostos 185 - 187 da Tabela 10 foram preparados a partir de 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-  
10 ilamino) nicotinonitrila 150.

TABELA 10

Composto	Nome do Composto	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ila metil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila	492,1	103-107 (decomp)
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila	490,2	135-137
187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil} fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	450,1	102-107 (decomp)

Exemplo 17: Preparação de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 188

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 1, 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de (3-bromo-4-metoxifenil)acetato de metila. Seguindo-se procedimentos análogos aos acima descritos para a preparação do composto 101 (Exemplo 1), 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-cloronicotinonitrila foi tratada com 5-aminoindol para produzir 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 188. MS: 419,2 (M+H); faixa de fusão: 148-150°C.

Os compostos 189 - 193 da Tabela 11 foram preparados a partir de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 188 e o ácido borônico apropriado seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 114 (Exemplo 6).

TABELA 11

Composto	Nome do Composto	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tienil) fenil] nicotinonitrila	423,1	122-124

Composto	Nome do Composto	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	451,1	140-142
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	451,1	134-136
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida	528,2	155-157
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	451,1	158-160

Exemplo 18: Preparação de 5-[3-benziloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila  
194

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 1, 5-(3-benziloxifenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de (3-benziloxifenil)acetato de metila. Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação  
10 do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-[3-benziloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila

194 foi preparada a partir de 5-(3-(benzilóxi)fenil)-4-cloronicotinonitrila. MS: 417,3 (M+H); faixa de fusão: 165-166°C.

Exemplo 19: Preparação de 5-[4-benziloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 195

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 1, 5-(4-benziloxifenil)-4-cloronicotinonitrila foi preparada a partir de (4-benziloxifenil)acetato de metila. Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-[4-benziloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila 195 foi preparada a partir de 5-(4-benziloxifenil)-4-cloronicotinonitrila. MS: 417,1; faixa de fusão: 163-165°C.

Exemplo 20: Preparação de 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida 196

20 A uma solução de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico 134 (40 mg, 0,09 mmoles) e BOP (41 mg, 0,09 mmoles) em DMF (1 mL), adicionou-se solução de metilamina em MeOH (2M, 47 µL, 0,09 mmoles) seguido por TEA (19 µL, 0,14

mmoles). A mistura de reação foi agitada durante 12 h à T.A. A mistura de reação bruta foi, então, dissolvida em sulfóxido de dimetila (DMSO, 1 mL) e purificada por HPLC de fase reversa, para fornecer 16 mg 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida 196 (39%). MS: 444,2 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,10 min <sup>(a)</sup>.

Os compostos 197 - 214 da Tabela 12 foram preparados a partir de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico 134 usando-se um procedimento análogo ao acima descrito. Da mesma forma, os compostos 215 e 216 da Tabela 12 foram preparados a partir de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico 135 usando-se um procedimento análogo ao acima descrito.

TABELA 12

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida	2,28 <sup>(a)</sup>	486,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropil) bifenil-4-carboxamida	2,30 <sup>(a)</sup>	500,2
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil) bifenil-4-carboxamida	1,99 <sup>(a)</sup>	474,2
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil) bifenil-4-carboxamida	2,11 <sup>(a)</sup>	488,2
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida	2,14 <sup>(a)</sup>	470,2
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-cicloexilbifenil-4-carboxamida	2,35 <sup>(a)</sup>	512,2
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida	2,04 <sup>(a)</sup>	527,2
204	N-benzil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il] bifenil-4-carboxamida	2,29 <sup>(a)</sup>	520,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil) bifeníl-3-il] nicotinonitrila	2,23 <sup>(a)</sup>	484,2
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil) bifeníl-3-il] nicotinonitrila	2,12 <sup>(a)</sup>	500,2
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]bifeníl-3-il} nicotinonitrila	1,97 <sup>(a)</sup>	513,2
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifeníl-3-carboxamida	N/A	498,4
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifeníl-4-carboxamida	2,05 <sup>(a)</sup>	502,2
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-hidroxipropil)bifeníl-4-carboxamida	2,03 <sup>(a)</sup>	488,2
211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifeníl-4-carboxamida	1,94 <sup>(a)</sup>	487,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,17 <sup>(a)</sup>	521,2
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,15 <sup>(a)</sup>	521,2
214	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,12 <sup>(a)</sup>	521,1
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il] bifenil-4-carboxamida	2,26 <sup>(a)</sup>	486,2
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida	1,99 <sup>(a)</sup>	474,2

Exemplo 21: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrila 217

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), o composto do título foi preparado a partir

de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila e 5-amino-7-metilindol. MS: 385,3 (M+H).

Exemplo 22: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 218

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 218 foi preparada a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila e 5-amino-4-metilindol. MS: 385,2 (M+H); faixa de fusão: 130-133°C.

Exemplo 23: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-ila(metil)amino] nicotinonitrila 219

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 113 (Exemplo 2, Método B), 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino] nicotinonitrila 219 foi preparada a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila e (1H-indol-5-il)-metilamina. MS: 385,1; faixa de fusão: 224-226°C (decomp).

Exemplo 24: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilóxi) nicotinonitrila 220

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (120 mg, 0,44 mmoles), 5-hidroxiindol (71 mg, 0,53 mmoles) e  $K_2CO_3$  (91 mg, 0,66 mmoles) em  $CH_3CN$  (4,0 mL) foi aquecida a  $80^\circ C$  durante 4 h. Depois de resfriar à T.A., a mistura de reação foi diluída com água (20 mL), e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com éter contendo MeOH, para fornecer 121 mg (74%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilóxi) nicotinonitrila 220 como um sólido castanha. MS: 372,2; faixa de fusão:  $192-194^\circ C$ .

Exemplo 25: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il) nicotinonitrila 221

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (120 mg, 0,44 mmoles), ácido indol-5-borônico (77 mg, 0,48 mmoles),  $Pd(PPh_3)_4$  (25 mg, 0,022 mmoles) e  $NaHCO_3$  saturado aquoso (3 mL) em DME (4,0 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 h. A mistura de reação foi dividida entre água e EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados sobre  $Na_2SO_4$  e concentrados para fornecer um xarope marrom, que foi purificado por cromatografia de camada fina preparatória, eluindo-se com 3% de MeOH/ $CH_2Cl_2$  para fornecer 94 mg (61%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il) nicotinonitrila

221 como um sólido esbranquiçado. MS: 356,2 (M+H);  
faixa de fusão: 215-217°C.

Exemplo 26: Preparação de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila  
5 222

Uma mistura de 3-aminobut-3-enonitrila (100 g, 1,22 mol) e HCl conc. (125 mL) em água (125 mL) foi aquecida a 80°C durante 2 h, resfriada à T.A. e filtrada para remover o sólido. O filtrado foi extraído  
10 com EtOAc, e os extratos combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrados para fornecer um resíduo semi-sólido, que foi destilado sob vácuo para fornecer 77,4 g (76%) de acetoacetonitrila (73-77°C/3-5 mmHg).

Uma mistura de acetoacetonitrila (41 g, 493  
15 mmoles), t-butoxibis(dimetilamino)metano (86 g, 493 mmoles) e DMF-DMA (263 mL, 1,97 mol) foi aquecida a 100°C durante uma noite e evaporada para remover os voláteis. O resíduo foi triturado com hexanos/éter (1:1), e os sólidos foram coletados por filtração e  
20 lavados com hexanos/éter (1:1) e uma quantidade mínima de EtOAc para fornecer 64,3 g (67%) de 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrila como um sólido amarelo claro, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Uma mistura de 5-(dimetilamino)-2-  
[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrila (64,3  
g, 333 mmoles) e acetato de amônio (126 g, 1,66 mol) em  
EtOH (1,8 L) foi aquecida ao refluxo durante 60 h e  
5 concentrada para remover o solvente. O resíduo semi-  
sólido resultante foi diluído com EtOAc, filtrado e  
lavado com EtOAc, seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado foi  
evaporado a um volume reduzido. Os sólidos precipitados  
foram coletados por filtração, lavados com EtOAc e uma  
10 quantidade mínima de EtOH. O processo de evaporação e  
cristalização foi repetido para se obter mais produto  
sólido a partir do licor-mãe. Os sólidos esbranquiçados  
combinados forneceram 20,9 g de 4-  
hidroxinicotinonitrila (53%); faixa de fusão: 234-  
15 236°C.

Alternativamente, 4-hidroxinicotinonitrila  
pode ser sintetizada de acordo com os métodos descritos  
em Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux  
Chimiques des Pays-Bas*, 81: 792-796 (1962).

20 Uma mistura de 4-hidroxinicotinonitrila (45,7  
g, 381 mmoles), iodo (96,6 g, 381 mmoles) e NaOH (19,8  
g, 825 mmoles) em água (600 mL) foi aquecida a 85°C  
durante uma noite, resfriada à T.A. e diluída com água.  
O precipitado foi coletado por filtração e lavado com

água, para fornecer 57,5 g (61%) de 4-hidróxi-5-iodonicotinonitrila como um sólido castanha. P.f. >245°C.

Uma mistura de 4-hidróxi-5-iodonicotinonitrila (57,5 g, 234  $\mu$ moles) e POCl<sub>3</sub> (200 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 horas, resfriada à temperatura ambiente e evaporada para remover o excesso de POCl<sub>3</sub>. O resíduo foi resfriado em um banho de água gelada, ajustado a pH 8 - 9 com NaOH a 10 N aquoso e extraído com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre sulfato de magnésio e concentrados. O resíduo sólido resultante foi lavado com uma quantidade mínima de metanol e cloreto de metileno para fornecer 46,5 g (75%) de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila como um sólido castanha. Faixa de fusão: 120-122°C.

Uma mistura de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila (5,0 g, 18,9  $\mu$ moles) e 5-amino-4-metilindol (3,0 g, 20,8  $\mu$ moles) em EtOH (100 mL) foi aquecida ao refluxo durante 3 dias, resfriada à T.A. e diluída com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aq. saturado (300 mL). Os sólidos precipitados foram coletados por filtração, lavados com água e secados para fornecer 5,3 g (75%) de 5-iodo-4-[(4-metil-1H-

indol-5-il)amino] nicotinonitrila como um sólido cinza.  
Faixa de fusão: 192-194°C; MS (M+H<sup>+</sup>): 375,1.

A uma mistura de 5-iodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (200 mg, 0,53 mmoles),  
5 ácido 2-benzofuranoborônico (173 mg, 1,07 mmoles) e  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,027 mmoles) em DME (4,0 mL),  
adicionou-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso a 2,0 M (0,8 mL). A mistura  
resultante foi aquecida a 80°C durante 2 h, resfriada à  
T.A. e filtrada. O filtrado foi concentrado e  
10 purificado por HPLC para fornecer 35 mg de 5-(1-  
benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]  
nicotinonitrila 222 como um sólido amarelo. MS: 365,2  
(M+H); tempo de retenção de HPLC: 11,4 min <sup>(a)</sup>.

Seguindo-se procedimentos análogos aos  
15 descritos para a preparação de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-  
[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 222,  
foram preparados os compostos da Tabela 13.

TABELA 13

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,72 <sup>(e)</sup>	385,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	3,7 <sup>(i)</sup>	365,4	N/A
453	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	0,339 <sup>(f)</sup>	425,0	N/A
460	5-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	151-153	10,3 <sup>(g)</sup>	N/A	417,14818
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	190-192	8,3 <sup>(g)</sup>	359,2	359,09612
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	224-226	11,4 <sup>(g)</sup>	379,3	379,15464
467	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila	250 (decomp)	4,9 <sup>(g)</sup>	326,2	326,13969
469	2'-cloro-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila	134-135	8,3 <sup>(g)</sup>	360,2	360,10099
470	5-(2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-	N/A	N/A	501,4	501,21649

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
471	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	7,2 <sup>(g)</sup>	360,2	360,10091
477	5-[3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	8,6 <sup>(g)</sup>	N/A	529,18902
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino) nicotinonitrila	235-236	6,2 <sup>(g)</sup>	372,3	372,14654
489	5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	225-227 (decomp)	N/A	343,2	343,11964
494	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	9,6 <sup>(g)</sup>	403,2	N/A
498	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	N/A	8,8 <sup>(g)</sup>	419,2	419,12665
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-	> 245	5,6 <sup>(g)</sup>	N/A	411,19329

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	3,3'-bipiridina-5-carbonitrila				
508	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	> 245	6,0 <sup>(g)</sup>	N/A	409,21414
509	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrila	> 245	5,5 <sup>(g)</sup>	N/A	327,13563
510	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrila	> 245	9,3 <sup>(g)</sup>	N/A	410,20928
511	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrila	> 245	7,1 <sup>(g)</sup>	412,3	412,18835
512	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrila	> 245	6,9 <sup>(g)</sup>	396,3	396,19427
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]	> 245	6,7 <sup>(g)</sup>	370,3	370,17834

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	nicotinonitrila				
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	> 245	11,3 <sup>(g)</sup>	N/A	381,11811
515	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	N/A	N/A	N/A	389,11768
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	241-244 (decomp)	7,4 <sup>(g)</sup>	359,3	N/A
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	240-242 (decomp)	8,0 <sup>(g)</sup>	343,3	N/A
519	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	> 245	5,1 <sup>(g)</sup>	326,2	326,14049
523	1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	N/A	8,5 <sup>(g)</sup>	387,3	387,14545
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil) uréia	142,7-147,2	8,9 <sup>(g)</sup>	439,1	439,2241
526	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-	216,4 -	7,8 <sup>(g)</sup>	398,3	398,1611

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	indol-5-il)amino] piridin-3-il)fenil)carbamato de metila	219,2			
527	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de benzila	200,9 - 203	10,9 <sup>(g)</sup>	492,3	492,1830
528	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibenzila	115 - 116	11,2 <sup>(g)</sup>	522,3	522,1946
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	7,5 <sup>(g)</sup>	401,2	401,1613
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	8,2 <sup>(g)</sup>	389,2	389,1410
549	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	8,8 <sup>(g)</sup>	399,2	399,1819
550	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	200-202 (decomp)	N/A	382,3	N/A
551	5-(5-formil-2-metoxifenil)-	N/A	7,3 <sup>(g)</sup>	383,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	233-234 (decomp)	8,9 <sup>(g)</sup>	399,3	N/A
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzóico	> 250	7,0 <sup>(g)</sup>	369,3	N/A
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	6,7 <sup>(g)</sup>	355,3	N/A
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	8,4 <sup>(g)</sup>	355,3	N/A
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	8,3 <sup>(g)</sup>	355,3	N/A
560	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrila	N/A	8,0 <sup>(g)</sup>	325,3	N/A
561	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(2-tienil) nicotinonitrila	N/A	8,2 <sup>(g)</sup>	331,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
562	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3-tienil)nicotinonitrila	N/A	7,7 <sup>(g)</sup>	331,2	N/A
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrila	N/A	7,0 <sup>(g)</sup>	315,3	N/A
566	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropiluréia	N/A	7,2 <sup>(g)</sup>	423,4	N/A
567	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-metiluréia	N/A	6,4 <sup>(g)</sup>	397,4	N/A
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetiluréia	N/A	6,9 <sup>(g)</sup>	411,4	N/A
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfolina-4-carboxamida	N/A	6,8 <sup>(g)</sup>	453,4	N/A
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrila	N/A	9,0 <sup>(g)</sup>	370,2	N/A
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-	N/A	5,8 <sup>(g)</sup>	340,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila				
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	6,1 <sup>(g)</sup>	340,2	N/A
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	7,7 <sup>(g)</sup>	340,2	N/A
574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	8,1 <sup>(g)</sup>	368,3	N/A
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	8,0 <sup>(g)</sup>	368,3	N/A
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	6,6 <sup>(g)</sup>	382,3	N/A
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	9,3 <sup>(g)</sup>	382,3	N/A
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	6,6 <sup>(g)</sup>	382,3	N/A
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-	N/A	8,2 <sup>(g)</sup>	410,4	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida				
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida	N/A	6,1 <sup>(9)</sup>	382,3	N/A

Exemplo 27: Preparação de 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 224

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 25, 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 223 foi preparada a partir de 5-iodo-4-[(1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila, MS: 395,1 (M+H); faixa de fusão: 206-  
10 208°C (decomp).

A 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 223 (166 mg, 0,38 mmoles) em THF (7 mL), adicionou-se dimetilamina em THF (2,0 M, 0,58 mL, 1,15 mmoles) seguido por acético ácido (126  
15 mg, 2,09 mmoles). A mistura resultante foi agitada à T.A. durante 1 h, e se adicionou mais dimetilamina (1,2

mL, 2,30 mmoles). Depois de agitar à T.A. durante mais uma hora, adicionou-se Na(OAc)<sub>3</sub>BH (242 mg, 1,15 mmoles). A mistura de reação foi agitada à T.A. durante 2 h e foi dividida entre HCl diluída e EtOAc. Os 5 extratos aquosos combinados foram basificados com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e extraídos com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados e purificados por cromatografia flash em coluna, para 10 fornecer 115 mg (65%) de 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 224 como um sólido amarelo pálido. MS: 424,2 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,1 min <sup>(a)</sup>.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(1-benzofuran-2-il)-4- 15 [(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 224, foram preparados os compostos da Tabela 14.

TABELA 14

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-	N/A	1,75 <sup>(a)</sup>	422,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	il)amino] nicotinonitrila				
383	5-(5-{{(2-hidroxi)etil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,69 <sup>(e)</sup>	438,2	N/A
384	5-(5-{{(3-hidroxipropil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,71 <sup>(e)</sup>	452,2	N/A
385	5-(5-{{(2,3-diidroxipropil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,71 <sup>(e)</sup>	468,2	N/A
386	5-(5-{{(2,3-diidroxipropil) (metil)amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,69 <sup>(e)</sup>	482,2	N/A
387	5-{5-[(cicloexilamino)	N/A	2,04 <sup>(e)</sup>	478,6	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
388	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	N/A	1,76 <sup>(e)</sup>	464,2	N/A
389	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	N/A	1,81 <sup>(e)</sup>	448,2	N/A
391	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-({(1-metilpiperidin-4-il)metil) amino)metil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	196-199	1,58 <sup>(e)</sup>	505,3	N/A
392	5-(5-([4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,77 <sup>(e)</sup>	492,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
393	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	N/A	1,59 <sup>(e)</sup>	531,3	N/A
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,61 <sup>(e)</sup>	545,3	N/A
395	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	N/A	1,58 <sup>(e)</sup>	547,3	N/A
396	5-[5-[(4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,58 <sup>(e)</sup>	534,3	N/A
397	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-	N/A	1,83 <sup>(e)</sup>	540,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila				
398	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(5- {[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila	N/A	1,85 <sup>(e)</sup>	485,2	N/A
399	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(5- {[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila	N/A	1,75 <sup>(e)</sup>	485,2	N/A
400	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(5- {[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila	N/A	1,71 <sup>(e)</sup>	485,2	N/A
401	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]	N/A	0,914 <sup>(f)</sup>	414,0	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	nicotinonitrila				
402	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila	N/A	0,388 <sup>(E)</sup>	412,0	N/A
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	0,322 <sup>(E)</sup>	495,1	N/A
404	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila	N/A	0,288 <sup>(E)</sup>	481,1	N/A
405	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila	N/A	0,324 <sup>(E)</sup>	497,1	N/A
406	5-{5-[(diethylamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	0,356 <sup>(E)</sup>	400,0	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
407	5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	1,497 <sup>(f)</sup>	456,1	N/A
408	5-{5-[(benzilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	0,819 <sup>(f)</sup>	433,9	N/A
409	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(3-fenilpropil)amino]metil)-2-furil] nicotinonitrila	N/A	0,316 <sup>(f)</sup>	398,0	N/A
410	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila	N/A	0,873 <sup>(f)</sup>	430,0	N/A
411	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila	N/A	1,381 <sup>(f)</sup>	462,0	N/A
436	5-(5-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil)-2-	N/A	0,280 <sup>(f)</sup>	455,0	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
437	5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	0,407 <sup>(f)</sup>	455,0	N/A
449	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] fenil} nicotinonitrila	N/A	0,314 <sup>(f)</sup>	437,0	N/A
450	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil] nicotinonitrila	N/A	0,298 <sup>(f)</sup>	408,0	N/A
451	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] nicotinonitrila	N/A	0,381 <sup>(f)</sup>	424,0	N/A
452	5-{4-[(dimetilamino)metil] fenil}-4-[(4-metil-	N/A	0,263 <sup>(f)</sup>	381,9	N/A

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila				
454	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] fenil} nicotinonitrila	N/A	0,355 <sup>(f)</sup>	437,0	N/A
455	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil] nicotinonitrila	N/A	0,320 <sup>(f)</sup>	408,0	N/A
456	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil) fenil] nicotinonitrila	N/A	0,425 <sup>(f)</sup>	424,0	N/A
457	5-{3-[(dimetilamino)metil] fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	0,678 <sup>(f)</sup>	382,0	N/A
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-	N/A	5,0 <sup>(g)</sup>	455,4	455,23501

Comp.	Nome do Composto	Faixa de fusão (°C)	HPLC retention time (min)	Íon Observado m/e [M+H] <sup>+</sup>	HRMS Observado [M+H] <sup>+</sup>
	il)amino] nicotinonitrila				
461	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	212-214	6,9 <sup>(g)</sup>	N/A	462,22967
486	5-[5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	174-176 (decomp)	5,9 <sup>(g)</sup>	481,4	481,26968
487	5-[5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	170-172 (decomp)	7,2 <sup>(g)</sup>	462,3	462,15913
521	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila	171-172	10,7 <sup>(h)</sup>	N/A	493,21682

Exemplo 28: Preparação de 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 226

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 25, 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 225 foi preparada a partir de 5-iodo-4-[(1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila. MS: 327,1 (M+H); faixa de fusão: 235-237°C.

10 A uma suspensão de 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila 225 (100 mg, 0,31 mmoles), (1S)-1-benzil-2-hidroxiethylcarbamato de tert-butila (77 mg, 0,31 mmoles), e Ph<sub>3</sub>P (97 mg, 0,37 mmoles) em THF (2,0 mL), adicionou-se azodicarboxilato  
15 de dietila (64 mg, 0,37 mmoles) mediante uma seringa durante 6 min. A mistura resultante foi agitada à T.A. durante 21 h e tratada com HCl concentrado (~200 mg). Depois de aquecer a 60°C durante uma h, a mistura de reação foi dividida entre NaHCO<sub>3</sub> saturado e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os  
20 orgânicos combinados foram secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados e purificados por cromatografia flash em coluna de sílica gel (eluindo-se com 4% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para fornecer 42 mg (30%) de 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)

nicotinonitrila 226 como um sólido branco. MS: 460,4 (M+H); faixa de fusão: 83-85°C.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(4-([(2S)-2-amino-3-  
5 fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotino-  
nitrila 226, preparou-se 5-(4-([(2R)-2-amino-3-  
fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotino-  
nitrila 458. Tempo de retenção de HPLC: 6,2 min <sup>(g)</sup>; MS:  
460,2 (M+H); ponto de fusão: 95-96°C; e HRMS:  
10 460,21519.

Exemplo 29: Preparação de 4-[(4-metil-1H-  
indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzo-  
tien-2-il] nicotinonitrila 228 e 5-[5-(hidroximetil)-1-  
benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]  
15 nicotinonitrila 229

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 25, 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-  
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 227  
foi preparada a partir de 5-iodo-4-[(4-metil-1H-indol-  
20 5-il)amino] nicotinonitrila. MS: 409,2 (M+H); faixa de  
fusão: 185-187°C.

Cianoboroidreto de sódio (8,0 mg, 0,13 mmoles) foi adicionado em porções a uma mistura sob agitação de 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-

1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 227 (40 mg, 0,098 mmoles), piperidina (10 mg, 0,12 mmoles) e ácido acético (7,0 mg, 0,12 mmoles) em EtOH (3,0 mL). A mistura resultante foi agitada à T.A. durante uma noite e diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Adicionaram-se sílica gel e bicarbonato de potássio (20 mg), e a mistura foi concentrada para fornecer um resíduo sólido, que foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica gel (eluindo-se com 3% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer 26 mg (57%) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila 228 como um sólido esbranquiçado (MS: 478,3 (M+H); faixa de fusão: 180-182°C; tempo de retenção de HPLC: 7,1 min), e 7 mg (18%) de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 229 como um sólido esbranquiçado (MS: 411,3 (M+H); faixa de fusão: 174-175°C, tempo de retenção de HPLC: 8,6 min <sup>(a)</sup>).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila 228, foram preparados os seguintes compostos:

4-[(4-Metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil} nicotinonitrila  
464. Tempo de retenção de HPLC: 4,9 min <sup>(g)</sup>; MS: 443,4  
(M+H); ponto de fusão: 255°C (decomp); e HRMS:  
5 443,20223; e

4-[(4-Metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila  
468. Tempo de retenção de HPLC: 5,2 min <sup>(g)</sup>; MS: 427,3  
(M+H); ponto de fusão: 245°C (decomp); e HRMS:  
10 427,22449.

Exemplo 30: Preparação de 4-cloro-5-iodo-1-  
óxi-nicotinonitrila

A uma solução de 4-cloro-5-iodo-nicotinonitrila (529 mg, 2,0 mmoles) em TFA (5 mL)  
15 adicionou-se H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% em peso em H<sub>2</sub>O, 5 mL). A mistura  
de reação foi agitada à temperatura ambiente durante  
uma noite, aquecida a 50°C durante 8 h e concentrada.  
Ao resíduo, adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL)  
seguido por extração com EtOAc/THF. As camadas  
20 orgânicas foram combinadas, lavadas com H<sub>2</sub>O, secadas  
sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi  
purificado por uma cromatografia flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF =  
10:1) para fornecer 202 mg (36%) de 4-cloro-5-iodo-1-  
óxi-nicotinonitrila como um sólido amarelo pálido.

Exemplo 31: Preparação de 4-fluoro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila

4-Cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (2,0 g, 7,3 mmoles) foi dissolvida em DMF (70 mL) e  
5 tratada com CsF (2,2 g, 14,6 mmoles). Depois de a solução resultante ter sido aquecida a 80°C durante 2 h, adicionou-se mais CsF (1 g, 7 mmoles), e o aquecimento foi continuado durante uma noite. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EtOAc/Hex),  
10 para fornecer 300 mg de 4-fluoro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila.

Exemplo 32: Preparação de 5-amino-6-metilindol

3-Metil-4-nitroanilina foi tratada com iodo e  
15 sulfato de prata para fornecer 2-iodo-5-metil-4-nitroanilina. O tratamento da nitroanilina com 2-(trimetilsilil)acetileno sob condições típicas de Sonogashira forneceu 5-metil-4-nitro-2-[(trimetilsilil)etinil]anilina, que foi tratada com uma base em uma  
20 solução metanólica aquosa para fornecer 2-etinil-5-metil-4-nitroanilina. Uma ciclização induzida por base subsequente, a uma temperatura elevada, forneceu 5-nitro-6-metilindol, que foi tratado sob condições de

hidrogenação a alta pressão, para fornecer 5-amino-6-metilindol.

Exemplo 33: Preparação de 5-amino-4-fluoroindol

5 O tratamento de 1-(4-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-etanona, preparada a partir de 4-fluoroindol (veja, por exemplo, EP 0645385A1), com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e HNO<sub>3</sub> fumegante em ácido acético glacial fornece 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-diidro-indol-1-il)-  
10 etanona. A desproteção do grupo acetila com Na<sub>2</sub>S em etanol aquoso fornece 4-fluoro-5-nitro-2,3-diidro-1H-indol, que foi tratado com 2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona (DDQ) para fornecer 4-fluoro-5-nitroindol. Uma hidrogenação subsequente sobre Pd/C  
15 fornece 5-amino-4-fluoroindol.

Exemplo 34: Preparação de 5-amino-4-metoxiindol

O tratamento de 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-diidro-indol-1-il)-etanona com álcali de Claisen em  
20 CH<sub>3</sub>OH fornece 4-metóxi-5-nitro-2,3-diidro-1H-indol, que foi tratado com DDQ, seguido por uma hidrogenação sobre Pd/C, para produzir 5-amino-4-metoxiindol.

Exemplo 35: Preparação de 5-amino-2,4-dimetilindol

A adição de MeMgBr a 2-metil-5-nitroindol, seguida por hidrogenação sobre Pd/C forneceu 5-amino-2,4-dimetilindol.

Exemplo 36: Preparação de 5-amino-4-etilindol

5 A adição de EtMgBr a 5-nitroindol seguido por hidrogenação sobre Pd/C forneceu 5-amino-4-etilindol.

Exemplo 37: Preparação de 5-amino-7-cloro-4-metilindol

10 5-Cloro-2-metil-4-nitroanilina foi tratada com anidrido acético na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para fornecer N-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acetamida, que foi reagida com brometo de vinil magnésio de -40°C à temperatura ambiente, para fornecer N-(7-cloro-4-metil-15 1H-indol-5-il)acetamida. A desproteção do grupo acetila por aquecimento em uma solução aquosa de HCl à temperatura de refluxo forneceu 5-amino-7-cloro-4-metilindol.

Exemplo 38: Preparação de 2-cloro-4-(2-(4-20 metilpiperazin-1-il)etóxi)fenilboronato de diisopropila

4-Bromo-3-clorofenol foi reagido com 1-metil-4-(2-hidroxietyl)piperazina sob condições de Mitsunobu para fornecer 1-[2-(4-bromo-3-clorofenóxi)etyl]-4-metil-piperazina.

1-[2-(4-Bromo-3-clorofenóxi)etil]-4-metil-piperazina foi reagida com n-BuLi a 0°C, na presença de borato de triisopropila para fornecer 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)fenilboronato de diisopropila  
5 com o aquecimento à temperatura ambiente.

Exemplo 39: Preparação de tributil (5-(2-cloroetóxi)benzofuran-2-il) estanano

5-Metoxibenzofurano foi tratado com 2,4,5-colidina e LiI a 170°C, para fornecer benzofuran-5-ol,  
10 que foi reagido com p-toluenossulfonato de 2-cloroetila e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para fornecer 5-(2-cloroetóxi)-1-benzofurano.

O tratamento de 5-(2-cloroetóxi)-1-benzofurano com n-BuLi durante 16 h, seguido pela adição de cloreto de tributilestanho a -50°C forneceu  
15 tributil (5-(2-cloroetóxi)benzofuran-2-il) estanano com o aquecimento à temperatura ambiente.

Exemplo 40: Preparação de 4-(3-cloropropóxi)fenilboronato de diisopropila

4-Bromofenol foi reagido com p-toluenossulfonato de 2-cloropropila e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para  
20 fornecer 1-bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno.

O tratamento de 1-bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno com n-BuLi a 0°C, na presença de borato de triisopropila forneceu 4-(3-

cloropropóxi)fenilboronato de diisopropila com o aquecimento à temperatura ambiente.

Exemplo 41: Preparação de 4-(2-cloroetóxi)-3-metoxifenilboronato de diisopropila

5           4-Bromo-2-metoxifenol foi reagido com p-toluenossulfonato de 2-cloroetil e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a  $50^\circ\text{C}$  durante 4 h, para fornecer 1-bromo-4-(2-cloroetóxi)-3-metoxibenzeno.

10           O tratamento de 1-bromo-4-(2-cloroetóxi)-3-metoxibenzeno com n-BuLi a  $0^\circ\text{C}$ , na presença de borato de triisopropila forneceu 4-(2-cloroetóxi)-3-metoxifenilboronato de diisopropila com o aquecimento à temperatura ambiente.

15           Exemplo 42: Preparação de 4-((4-(tributilestanil)piridin-2-il)metil)morfolina

20           4-Cloro-2-picoleno (10,00 g, 78,74 mmoles) em 2-butanona (100 mL) foi tratada com iodeto de sódio (50,00 g, 335,82 mmoles) e ácido iodídrico (12 mL, 57%), e a mistura resultante foi aquecida à temperatura de refluxo durante 18 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada

para fornecer um xarope marrom escuro, que foi purificado por cromatografia em coluna (25% acetato de etila em hexanos) para fornecer 4-iodo-2-picoleno como um xarope laranja, que depois cristalizou em um sólido vermelho (12,3 g, 71% de rendimento).

4-Iodo-2-picoleno (10,00 g, 45,66 mmoles) em tetracloreto de carbono seco (200 mL) foi tratado com NBS (9,75 g, 54,78 mmoles) e peróxido de benzoíla (550 mg, 2,27 mmoles) sob nitrogênio, e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 24 h. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada, e o sólido foi lavado com diclorometano, que foi combinado com o filtrado. A solução orgânica combinada foi concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato de etila em hexanos) para fornecer 2-(bromometil)-4-iodopiridina como um sólido amarelo (4,00 g).

2-(Bromometil)-4-iodopiridina (500 mg, 1,68 mmoles) em 1,2-dimetoxietano (15 mL) foi tratada com morfolina (1,00 g, 11,48 mmoles) e iodeto de sódio (13 mg, 0,09 mmoles), e a solução resultante foi aquecida a 90°C durante 5 h. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida entre

diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre  $MgSO_4$  e concentrada para fornecer 4-[(4-iodo-2-piridinil)metil]morfolina como um sólido marrom (315 mg, 62% de rendimento).

5 O tratamento de 4-[(4-iodo-2-piridinil)metil]morfolina com n-BuLi a  $0^\circ C$  e cloreto de tributilestanho forneceu 4-((4-(tributilestanil)piridin-2-il)metil)morfolina.

Exemplo 43: Preparação de 2-(3,4-bis(2-  
10 metoxietóxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: Preparação de 1,2-bis(2-metoxietóxi)benzeno

Orto-catecol (4,75 g, 43 mmoles), 2-bromo-1-  
15 metoxietano (15 g, 108 mmoles) e carbonato de potássio (18 g, 129 mmoles) foram agitados em 200 mL DMF a  $80^\circ C$  durante uma noite. A suspensão foi dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavado com água 4 vezes, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada para  
20 fornecer 9,9 g de 1,2-bis(2-metoxietóxi)benzeno.

Etapa 2: Preparação de 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietóxi)benzeno

1,2-Bis(2-metoxietóxi)benzeno (8,1 g, 31,9 mmoles) e N-bromossuccinimida (6,2 g, 35 mmoles) foram

agitados em 50 mL DMF à temperatura ambiente durante uma noite. A reação foi diluída com 200 mL de EtOAc e lavada com NaOH a 1N e água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada para  
 5 fornecer 9,7 g (92%) de 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietóxi)benzeno.

Etapa 3: 2-(3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

4-Bromo-1,2-bis(2-metoxietóxi)benzeno (4 g,  
 10 12 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,8 mmoles), KOAc (3,5 g, 36 mmoles) e Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 mg, 0,6 mmoles) foram misturados em 50 mL de DMSO, e a suspensão resultante foi aquecida a 80°C durante uma  
 15 noite. A reação foi diluída com EtOAc e lavada 4 vezes com água. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/Hex) para fornecer  
 4,8 g de 2-(3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

20 Exemplo 44: Preparação de 2-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1 g, 4,5 mmoles), 2-

metoxietanol (450 mg , 5,9 mmoles), e trifenilfosfina (1,6 g, 5,9 mmoles) em THF (35 mL) adicionou-se gota a gota azodicarboxilato de dietila (2,7 ml, 5,9 mmoles, 40% em tolueno) a 0 - 5°C. A mistura resultante foi  
5 agitada à temperatura ambiente durante 18 h e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em  
10 coluna (acetato de etila /hexano, 5% to 20%) para fornecer 989 mg (79%) de 2-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como um sólido branco.

Seguindo-se procedimentos análogos aos acima descritos, foram preparados os seguintes ésteres  
15 borônicos: 2-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 2-[4-(4-clorobutóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano e 2-[3-(4-clorobutóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

20 Exemplo 45: Preparação de 1-benzofuran-5-carbaldeído

A uma solução de 1-benzofuran-5-carbonitrila (5,0 g, 34,9 mmoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sob nitrogênio de -15 a -20°C, adicionou-se DIBAL-H (41,9 mL, 41,9 mmoles,

1M/heptano), mantendo-se a temperatura de reação abaixo de  $-15^{\circ}\text{C}$ , e a mistura de reação foi agitada de  $-15$  a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante mais 10 min. A mistura de reação foi, então, finalizada mediante adição gota a gota de HCl aquoso a 2N, mantendo-se a temperatura abaixo da temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de sódio e concentrada, para fornecer 4,0 g (78%) de 1-benzofuran-5-carbaldeído como um óleo amarelo.

10                    Exemplo        46:            Preparação        de        2-  
(tributilestanil)-1-benzofuran-5-carbaldeído

A uma solução de N-metilpiperazina (0,75 g, 7,5 mmoles) em hexano (15 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$  sob nitrogênio, adicionou-se gota a gota uma solução de n-BuLi (3 mL, 15    7,43 mmoles, 2,5M/hexanos), e a mistura de reação foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 40 min. 1-Benzofuran-5-carbaldeído (1,0 g, 6,8 mmoles) foi adicionado gota a gota à mistura de reação a  $0^{\circ}\text{C}$ , e a mistura resultante foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. Após a adição de 20 tetrametiletilenodiamina (TMEDA) (1,7 g, 14,96 mmoles), uma solução de n-BuLi (6,0 mL, 14,86 mmoles, 2,5M/hexanos) foi adicionada gota a gota à mistura de reação a  $0^{\circ}\text{C}$ , e a mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante um total de 18

h. Depois de a mistura de reação ter sido resfriada a 0°C e THF (30 mL) ter sido adicionado, a mistura de reação foi resfriada a -50°C, cloreto de tributilestanho (4,87 g, 14,96 mmoles) foi adicionado  
5 gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a -50°C durante 15 min e à temperatura ambiente durante 5 - 6 h. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e extraída em éter dietílico. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e  
10 concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano, 2%), para fornecer 1,0 g (34%) de 2-(tributilestanil)-1-benzofuran-5-carbaldeído como um óleo amarelo.

Exemplo 47: Preparação de 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetila  
15

1-Benzofuran-5-carbaldeído foi tratado com piperidina e triacetoxiboroidreto de sódio de acordo com o protocolo de aminação redutora padrão, para fornecer 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina.

20 O tratamento de 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina com butil lítio e borato de trimetila a baixa temperatura forneceu 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetila.

Exemplo 48: Preparação de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 465

Uma mistura de 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (2,5 g, 6,7 mmoles), 2-(tributylestanil)-1-benzofuran-5-carbaldeído (4,35 g, 10 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,38 g, 0,34 mmoles) em DMF (25 mL) foi aquecida a 120°C durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água, resultando em uma suspensão. O material insolúvel foi removido por filtração, e o resíduo foi lavado completamente com acetato de etila. A camada orgânica (do filtrado) foi lavada com água duas vezes e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano, 1:1) para fornecer 2,0 g (76%) de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila como um sólido amarelo. Tempo de retenção de HPLC: 10,7 min <sup>(h)</sup>; MS: 393,2 (M + H); ponto de fusão: 235-237°C; e HRMS: 393,13484.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(5-formil-1-

benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 465, foram preparados os compostos da Tabela 15.

TABELA 15

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
484	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	10,5 <sup>(g)</sup>	379,2
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	393,2

5

Exemplo 49: Preparação de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila 462

A uma solução de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (800 mg, 2,04 mmoles) em uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) e NMP (5 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio, adicionou-se N-metilpiperazina (613 mg, 6,12 mmoles), seguida por ácido acético glacial (674 mg, 11,22 mmoles), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (2,38 g, 11,22 mmoles) à

mistura de reação, e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A mistura de reação foi dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e HCl aquoso a 1N. A camada aquosa foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e tratada com NaOH aquoso a 1N, com o  
5 que os sólidos precipitaram. O sólidos foram coletados e dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução foi lavada com água três vezes e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6% a 7,5%) para  
10 fornecer 560 mg (58%) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila como um sólido amarelo. Tempo de retenção de HPLC: 5,9 min <sup>(g)</sup>; faixa de fusão: 162-165°C (decomp); e HRMS: 477,24093.

15 Exemplo 50: Preparação de 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 392 e 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 481

20 Um procedimento alternativo para a preparação do 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 392 é descrito abaixo (compare com o Exemplo 27).

A uma suspensão de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (200 mg, 0,51 mmoles) em uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) e NMP (1 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio, adicionou-se 4-(hidroximetil)piperidina (176 mg, 1,53 mmoles) seguido por ácido acético glacial (153 mg, 2,55 mmoles), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. Adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (540 mg, 2,55 mmoles) em porções a 0°C, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A mistura de reação foi dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3% a 20%), para fornecer 128 mg (51%) de 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 392 como um sólido amarelo e 23,8 mg de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 481 como um sólido amarelo. Composto 392: tempo de retenção de HPLC: 6,4

min <sup>(g)</sup>; faixa de fusão: 196-199°C; e HRMS: 395,15023.

Composto 481: tempo de retenção de HPLC: 8,9 min <sup>(g)</sup>;

MS: 395,3 (M + H); faixa de fusão: 232-234°C; e HRMS: 395,15023.

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 392 e 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-  
10 indol-5-il)amino] nicotinonitrila 481, foram preparados os compostos da Tabela 16.

TABELA 16

Comp.	Nome do Composto	Faixa de Fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]
390	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila	125 (decomp)	5,3 <sup>(g)</sup>	491,4	491,25451
485	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	192-194	5,8 <sup>(g)</sup>	463,4	463,22532

497	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	202,4 - 205,2	6,0 <sup>(g)</sup>	477,4	477,2395
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	9,0 <sup>(g)</sup>	395,3	395,14956
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	6,9 <sup>(g)</sup>	450,3	450,2296
518	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil} nicotinonitrila	185-187	N/A	443,4	443,20262
536	4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de tert-butila	183-185	N/A	563,4	563,2768
538	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(4-	239-241	N/A	541,3	541,2011

	(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila				
539	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il} nicotinonitrila	165-168	3,4 <sup>(9)</sup>	441,3	441,2510
552	5-{2-metóxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	4,8 <sup>(9)</sup>	467,4	N/A
553	5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	129-132	7,8 <sup>(3)</sup>	N/A	N/A
554	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila	120 (decomp)	6,7 <sup>(9)</sup>	493,5	N/A

Exemplo 51: Preparação do sal trifluoroacético de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-  
5 nitrila 540

Uma mistura de 4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil] piperazina-1-carboxilato de tert-butila (63 mg, 0,11 mmoles) em 10% de ácido trifluoroacético/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi  
5 agitada à temperatura ambiente durante 4 h, concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparatória (coluna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); fase móvel A: 0,02% de ácido trifluoroacético (TFA) em água; fase móvel B: 0,02% de  
10 TFA em CH<sub>3</sub>CN, 10 - 95% de B em 25 minutos (min); taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 254 e 215 nm), para fornecer 46 mg (50%) do sal trifluoroacético de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-  
15 1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila 540 como um sólido laranja. Tempo de retenção de HPLC: 5,8 min <sup>(9)</sup>; MS: 463,3 (M + H); ponto de fusão: 113-115°C; e HRMS: 463,2234.

Exemplo 52: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino] nicotinonitrila 530  
20

Uma solução de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-cloronicotinonitrila (120 mg, 0,44 mmoles) e 4-metil-7-aminoindol (77,8 mg, 0,52 mmoles) em etanol (2,5 mL)

foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24 h e resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  aquoso e concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em 5 coluna (acetato de etila/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de 5% a 25%) para fornecer 48 mg (29%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino] nicotinonitrila 530 como um sólido esbranquiçado. Tempo de retenção de HPLC: 9,0 min <sup>(g)</sup>; MS: 385,3 (M + H); e HRMS: 385,1659.

10 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino] nicotinonitrila 530, preparou-se 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino) nicotinonitrila 544. Tempo de retenção de 15 HPLC: 8,6 min <sup>(g)</sup>; HRMS: 371,1498; faixa de fusão: 205-207°C.

Exemplo 53: Preparação de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 537

20 Uma mistura de 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (250 mg, 0,67 mmoles), 1-metil-5-(tributilestanil)-1H-imidazol-2-carbaldeído (veja, por exemplo, a patente norte-americana n° 6.521.618) (401 mg, 1,0 mmoles), diclorobis

(trifenilfosfina)paládio(II) (24 mg, 0,034 mmoles), e trietilamina (74,9 mg, 0,74 mmoles) em dioxano (6 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 22 h, resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo.

5 O resíduo foi posto em suspensão em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e filtrado, e o sólido foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado e as lavagens combinados foram concentrados a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20% a 90%; MeOH/ acetato de

10 etila, 5%) para fornecer 103 mg (43%) de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila 537 como um sólido amarelo escuro. MS: 355,2 (M + H); faixa de fusão: 200-202°C; e HRMS: 357,1458.

15 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila 537, foram preparados os compostos da Tabela 17.

20

TABELA 17

Composto	Nome do Composto	Faixa de Fusão (°C)	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M + H]	HRMS Observado [M + H]

542	5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)- 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotino-nitrila	239- 241	4,2 <sup>(g)</sup>	329,2	329,1510;
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)- 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotino-nitrila	N/A	4,4 <sup>(a)</sup>	329,3	N/A
565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila	N/A	8,1 <sup>(a)</sup>	326,3	N/A

Exemplo 54: Preparação de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il) nicotinonitrila  
541

5 Uma mistura de 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (120 mg, 0,32 mmoles), 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (340 mg, 0,91 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (28 mg, 0,04 mmoles) e trietilamina (36 mg, 0,35 mmoles) em dioxano  
10 (4 mL) foi aquecida ao refluxo durante 24 h. 4-[(4-

Metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il) nicotinonitrila foi obtida seguindo-se os procedimentos de trabalho e purificação descritos para a preparação de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 541. Tempo de retenção de HPLC: 10,1 min <sup>(g)</sup>; MS: 332,2 (M + H); faixa de fusão: 245-247°C; e HRMS: 332,0964.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 541, preparou-se 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il) nicotinonitrila 543. Tempo de retenção de HPLC: 7,7 min <sup>(g)</sup>; MS: 332,2 (M + H); faixa de fusão: 245-247°C; e HRMS: 332,0966.

Exemplo 55: Preparação de 5-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 482

Uma mistura de 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (100 mg, 0,27 mmoles), 2-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (98 mg, 0,35 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (16 mg, 0,014 mmoles) em DME (6 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (4 mL) foi aquecida a 95°C durante 3 h, resfriada à temperatura ambiente e

tratada com água. O precipitado foi filtrado, lavado com água, secado a vácuo e purificado por cromatografia flash em coluna (MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2% a 4%), para fornecer 75 mg (70%) de 5-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila como um sólido castanha. Tempo de retenção de HPLC: 8,2 min <sup>(g)</sup>; MS: 399,3 (M + H); faixa de fusão: 208-210°C; e HRMS: 399,18056.

Exemplo 56: Preparação de 5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 483

Uma mistura de 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (100 mg, 0,27 mmoles), 2-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (98 mg, 0,35 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (16 mg, 0,014 mmoles) em DME (6 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (4 mL) foi aquecida a 95°C durante 2 h, resfriada à temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A fase orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1% a 5%), para fornecer 71 mg (66%) de 5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila como um sólido

castanha. Tempo de retenção de HPLC: 8,3 min <sup>(g)</sup>; MS: 399,3 (M + H); faixa de fusão: 158-160°C; e HRMS: 399,18291.

Seguindo-se procedimentos análogos aos  
 5 descritos para a preparação de 5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 483, prepararam-se 5-[4-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 490 e 5-[3-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-  
 10 metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 501. Composto 490: tempo de retenção de HPLC: 11,1 min <sup>(g)</sup>; MS: 431,3 (M+H); ponto de fusão: 157-159°C; e HRMS: 431,16279; e composto 501: tempo de retenção de HPLC: 11,2 min <sup>(g)</sup>; MS: 431,3 (M+H); ponto de fusão: 151-  
 15 153°C; e HRMS: 431,16345.

Exemplo 57: Preparação de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil} nicotinonitrila 503

A uma solução de 1-[4-bromo-2-furil] metil]-  
 20 4-metilpiperazina (veja, por exemplo, *J. Med. Chem.*, 49, 7868, (2006)) (145 mg, 0,56 mmoles), e borato de triisopropila (132 mg, 0,16 mL, 0,7 mmoles) em THF, adicionou-se gota a gota n-BuLi (0,3 ml, 0,76 mmoles, 2,5M/hexano) a -78°C, e a mistura de reação foi agitada

a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 h e aquecida à temperatura ambiente em 1 h. Adicionaram-se algumas gotas de água, e a mistura foi concentrada a vácuo. Ao resíduo, adicionou-se 5-iodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotino-  
5 nitrila (100 mg, 0,27 mmoles), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ((dppf) $_2$ PdCl $_2$ , 12 mg, 0,014 mmoles), DME (6 mL) e Na $_2$ CO $_3$  aquoso saturado (4 mL), e a mistura resultante foi aquecida a  $85^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h e resfriada à temperatura  
10 ambiente. A mistura foi dividida entre diclorometano e água, e a fase orgânica foi secada sobre Na $_2$ SO $_4$ , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5% a 20%), para fornecer 68 mg (57%) de 4-[(4-  
15 metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil} nicotinonitrila como um sólido castanho claro. Tempo de retenção de HPLC: 4,8 min <sup>(9)</sup>; Ponto de fusão:  $129^{\circ}\text{C}$  (decomp); e HRMS: 427,22597.

Exemplo 58: Preparação de 4-[(7-cloro-4-  
20 metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila 532

A uma solução sob agitação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-iodonicotinonitrila (405 mg, 1 mmoles) em DMF (7 mL), adicionou-se 2-

(tributylestanil)-1-benzofuran-5-carbaldeído (609 mg, 1,4 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (110 mg, 0,1 mmoles) sob atmosfera de nitrogênio, a mistura de reação foi aquecida a 110°C durante 1,5 h e  
5 resfriada à temperatura ambiente, e se adicionou acetato de etila à mistura resultante. A fase orgânica foi lavada com água, cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em  
10 coluna (acetato de etila/hexano) para fornecer 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila como um sólido amarelo (351 mg, 82%). Tempo de retenção de HPLC: 12,4 min <sup>(g)</sup>; e MS: 427,3 (M + H).

15 Exemplo 59: Preparação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila 529

A uma solução sob agitação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-  
20 il) nicotinonitrila (106 mg, 0,25 mmoles) em THF (3 mL) e EtOH (1 mL), adicionaram-se 1-metilpiperazina (75 mg, 0,75 mmoles) e acético ácido (75 mg, 1,2 mmoles), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio

(159 mg, 0,75 mmoles) à mistura de reação, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite e concentrada. Adicionou-se HCl aquoso a 1N, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila, basificada a um pH de 10 por adição de carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para fornecer 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotino-nitrila como um sólido amarelo (68 mg, 53%). Tempo de retenção de HPLC: 7,0 min <sup>(g)</sup>; e MS: 511,5 (M + H).

Exemplo 60: Preparação de 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila 548

A uma solução sob agitação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila (200 mg, 0,47 mmoles) em THF (5 mL) e EtOH (2 mL), adicionou-se 1-piperazinacarboxilato de *tert*-butila (262 mg, 1,41 mmoles) e acético ácido (54 mg, 0,9 mmoles), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (398 mg, 1,88 mmoles) à

mistura de reação, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. Depois de a reação ter sido concentrada, adicionou-se acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (acetato de etila/hexano) para fornecer 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de tert-butila como um sólido amarelo (203 mg, 73%). Tempo de retenção de HPLC: 9,5 min <sup>(g)</sup>; MS: 597,4 (M + H); e HRMS: 597,2378.

Exemplo 61: Preparação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila 547

Uma solução de 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de tert-butila (176 mg, 0,29 mmoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e ácido trifluoroacético (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h e concentrada para fornecer 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila como um

sólido amarelo em rendimento quantitativo (182 mg).  
Tempo de retenção de HPLC: 6,5 min <sup>(g)</sup>; MS: 497,3 (M + H); e HRMS: 497,1851.

Exemplo 62: Preparação de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotino-nitrila 531

A uma solução sob agitação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-iodonicotinonitrila (122 mg, 0,3 mmoles) em DMF (4 mL), adicionou-se ácido 2-benzofuranoborônico (162 mg, 0,4 mmoles) e tetraquis (trifenilfosfina)paládio(0) (34 mg, 0,03 mmoles) sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante uma noite. Depois de a solução ter sido resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (acetato de etila/hexano) para fornecer 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila (18 mg, 15%). Tempo de retenção de HPLC: 13,4 min <sup>(g)</sup>; MS: 399,3 (M + H); e HRMS: 399,1009.

Exemplo 63: Preparação de 5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila 533

A uma solução sob agitação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-iodonicotinonitrila (534 mg, 1,3 mmoles) em DME (30 mL), adicionou-se 4-(2-cloroetóxi)fenilboronato de diisopropila (754 mg, 2,6 mmoles), solução de carbonato de sódio (2,7 mL de uma solução a 2M, 5,4 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (150 mg, 0,15 mmoles) sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 6 h e resfriada à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (acetato de etila/hexano) para fornecer 5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila como um sólido amarelo (482 mg, 84%). Tempo de retenção de HPLC: 10,7 min<sup>(g)</sup> e MS: 437,2 (M + H).

Exemplo 64: Preparação de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila 535

Uma solução de 5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-  
5 [(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila  
(144 mg, 0,3 mmoles) e 1-metilpiperazina (330 mg, 3,3  
mmoles) em DME (3 mL) foi agitada a 110°C durante 48 h.  
Depois de a solução ter sido concentrada, adicionou-se  
HCl a 1N, e a fase aquosa foi extraída com acetato de  
10 etila, ajustada a pH de 10 por adição de carbonato de  
sódio e extraída com acetato de etila. As fases  
orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura,  
secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para  
fornecer 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-  
15 [2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila  
como um sólido amarelo (140 mg, 84% de rendimento).  
Tempo de retenção de HPLC: 5,1 min <sup>(g)</sup>; MS: 501,3 (M +  
H); e HRMS: 501,2159.

Exemplo 65: Preparação de 4-[(7-cloro-4-  
20 metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]  
fenil} nicotinonitrila 534

Uma solução de 5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-  
[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila  
(144 mg, 0,3 mmoles) e dimetilamina (1,7 mL de uma

solução a 2,0 M em THF, 3,4 mmoles) em DME (3 mL), em um tubo lacrado, foi agitada a 110°C durante 48 h e resfriada à temperatura ambiente. Depois de a solução resultante ter sido concentrada, adicionou-se HCl

5 aquoso a 1 N, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila, e a solução aquosa foi ajustada a um pH de 10 por adição de carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio

10 e concentradas para fornecer 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil} nicotinonitrila como um sólido amarelo (109 mg, 74%). Tempo de retenção de HPLC: 5,1 min<sup>(g)</sup>; MS: 446,3 (M + H); e HRMS: 446,1743.

15 Exemplo 66: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino} nicotinonitrila 439

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (74 mg, 0,27 mmoles), 2-(4-

20 metilpiperazin-1-il)etanamina (58 mg, 0,40 mmoles) e trietilamina (40 mg, 0,40 mmoles) em 3 mL DMF foi aquecida a 60°C durante uma noite, resfriada à temperatura ambiente e concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em 3 mL de DMSO, filtrado e purificado

por uma HPLC preparatória, para fornecer 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino} nicotinonitrila como um sal de TFA (67 mg). Tempo de retenção de HPLC: 1,24 min <sup>(k)</sup>; MS: 382,2 (M + H).

5 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino} nicotinonitrila 439, prepararam-se os compostos da Tabela 18.

TABELA 18

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino} nicotinonitrila	1,24 <sup>(k)</sup>	396,2
446	4-[( <i>cis</i> -4-aminocicloexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	1,27 <sup>(k)</sup>	353,2
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino} nicotinonitrila	1,3 <sup>(k)</sup>	381,2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
448	5-(3,4-dimetoxifenil)- 4-[[{(1-metilpiperidin- 4-il)metil}amino] nicotinonitrila	1,25 <sup>(k)</sup>	367,2
524	4-[( <i>trans</i> -4- aminocicloexil)amino]- 5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	5,4 <sup>(h)</sup>	353,2;

Exemplo 67: Preparação de 4-([*trans*-4-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila 441

5 Uma solução de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila (0,27 mmoles, 74 mg), (4-(aminometil)cicloexil)metilcarbamato de *trans*-*tert*-butila (0,40 mmoles, 97 mg) e trietilamina (0,40 mmoles, 40 mg) em 3 mL DMF foi aquecida a 60°C durante

10 uma noite, resfriada à temperatura ambiente e concentrada até secar. Uma mistura de diclorometano (2 mL) e ácido trifluoroacético (2 mL) foi adicionada ao resíduo e, após repouso durante 1 h à T.A., a solução foi concentrada até secar, redissolvida em 3 mL de

DMSO, filtrada e purificada por uma HPLC preparatória para fornecer 4-({[trans-4-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila como um sal de TFA (92 mg). Tempo de retenção de HPLC: 1,33 min<sup>(k)</sup> e MS: 381,2 (M + H).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-({[trans-4-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila 441, foram preparados os compostos da Tabela 19.

TABELA 19

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
442	4-({[trans-4-(aminocicloexil)metil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	1,27 <sup>(k)</sup>	367,2
443	4-({[cis-3-(aminometil)cicloexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila	1,37 <sup>(k)</sup>	381,2
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil)amino] nicotinonitrila	1,28 <sup>(k)</sup>	367,2
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]	1,22 <sup>(k)</sup>	353,2

	nicotinonitrila		
--	-----------------	--	--

Exemplo 68: Preparação de 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila 522

5 Uma mistura de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (veja, por exemplo, *Tetrahedron Lett.*, 45(11), 2317-2319 (2004)) (0,30 mmoles, 51 mg) e 4-fluoro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila (0,23 mmoles, 60 mg) em 2 mL de DMSO foi  
 10 aquecida a 100°C durante uma noite. O produto foi purificado por uma HPLC preparatória, seguida por cromatografia em sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), para fornecer 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (23 mg).  
 15 Tempo de retenção de HPLC: 7,9 min <sup>(g)</sup> e MS: 406,2 (M + H) e HRMS: 406,10747.

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila 522,  
 20 preparou-se 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila 492. Tempo de retenção de HPLC: 8,5 min <sup>(g)</sup> e HRMS: 450,13144.

Os compostos adicionais da Tabela 20 foram preparados de acordo com os procedimentos delineados nos esquemas acima e/ou por métodos e procedimentos sintéticos padronizados, conhecidos por aqueles 5 versados na técnica.

TABELA 20

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	4,1 <sup>(c)</sup>	469,2	N/A
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	4,0 <sup>(c)</sup>	482,3	N/A
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperazin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	3,8 <sup>(c)</sup>	468,2	N/A
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	4,4 <sup>(c)</sup>	485,2	N/A
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	4,0 <sup>(c)</sup>	496,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
235	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	4,5 <sup>(c)</sup>	467,2	N/A
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxi fenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	4,0 <sup>(c)</sup>	427,2	N/A
237	5-(3-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	3,8 <sup>(c)</sup>	487,2	N/A
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	4,1 <sup>(c)</sup>	483,2	N/A
239	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	4,0 <sup>(c)</sup>	490,2	N/A
240	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	3,9 <sup>(c)</sup>	490,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
241	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil) amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	4,5 <sup>(c)</sup>	490,2	N/A
242	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-feniletíl) amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	5,2 <sup>(c)</sup>	503,2	N/A
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino) etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	4,7 <sup>(c)</sup>	467,3	N/A
244	5-{3-[2-(cicloexilamino) etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	5,0 <sup>(c)</sup>	481,3	N/A
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil) amino] etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	4,6 <sup>(c)</sup>	479,2	N/A
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,5 <sup>(c)</sup>	449,1	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metila-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	2,6 <sup>(c)</sup>	462,2	N/A
248	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	2,5 <sup>(c)</sup>	467,2	N/A
249	5-(3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}etóxi)-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	1,9 <sup>(c)</sup>	443,2	N/A
250	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	2,8 <sup>(c)</sup>	517,2	N/A
251	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	50,42	N/A
252	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	504,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
253	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	504,2	N/A
254	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ila amino) nicotinonitrila	1,8 <sup>(c)</sup>	354,2	N/A
255	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonyl)fenil] nicotinonitrila	1,7 <sup>(c)</sup>	389,7	N/A
256	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanossulfonamida	1,7 <sup>(c)</sup>	404,1	N/A
257	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrila	2,4 <sup>(c)</sup>	310,1	N/A
258	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	316,1	N/A
259	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	1,8 <sup>(c)</sup>	311,1	N/A
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,4 <sup>(c)</sup>	354,1	N/A
261	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila	1,8 <sup>(c)</sup>	311,1	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
262	5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	300,1	N/A
263	5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	349,1	N/A
264	5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,4 <sup>(c)</sup>	368,1	N/A
265	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-il nicotinonitrila	1,4 <sup>(c)</sup>	312,1	N/A
266	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il) nicotinonitrila	1,8 <sup>(c)</sup>	342,1	N/A
267	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	316,1	N/A
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,7 <sup>(c)</sup>	350,1	N/A
269	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ila amino) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	329,2	N/A
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ila amino) nicotinonitrila	1,6 <sup>(c)</sup>	341,1	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
271	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	1,4 <sup>(c)</sup>	368,2	N/A
272	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-in-1-ila amino)metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	434,2	N/A
273	5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	452,3	N/A
274	5-(5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,1 <sup>(c)</sup>	440,2	N/A
275	5-(5-[(3-hidroxi propil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,1 <sup>(c)</sup>	454,3	N/A
276	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(5-[(3-metoxi propil)amino]metil)-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	468,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
277	5-(5-[[4-hidroxibutil)amino]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	468,3	N/A
278	5-{5-[(ciclopropilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	436,2	N/A
279	5-(5-[(ciclopropilmetil)amino] metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	450,3	N/A
280	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	450,3	N/A
281	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	466,3	N/A
282	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[2-morfolin-4-ilaetil)amino]metil]-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,1 <sup>(c)</sup>	509,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
283	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ila metil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	464,3	N/A
284	5-(5-{[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	494,3	N/A
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	3,0 <sup>(c)</sup>	397,2	N/A
286	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino) nicotinonitrila	2,4 <sup>(c)</sup>	486,3	N/A
287	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(5-{{(2-feniletil) amino}metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,5 <sup>(c)</sup>	500,3	N/A
288	4-(1 <i>H</i> -indol-4-ilamino)-5-(5-{{(piridin-2-ila metil) amino}metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,3 <sup>(c)</sup>	487,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5- {[(piridin-3-ila metil)amino] metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	487,3	N/A
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5- {[(piridin-4-ila metil)amino] metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila	2,2 <sup>(c)</sup>	487,3	N/A
291	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4- (piridin-3-ila amino) nicotinonitrila	2,1 <sup>(d)</sup>	316,1	N/A
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4- (1H-indazol-5-ilamino) nicotinonitrila	2,4 <sup>(d)</sup>	355,4	N/A
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4- (1H-indazol-6-ilamino) nicotinonitrila	2,7 <sup>(d)</sup>	355,4	N/A
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4- [(5-hidróxi-1H-pirazol-3- il)amino] nicotinonitrila	2,4 <sup>(d)</sup>	320,8	N/A
295	4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3- metoxifenil) nicotinonitrila	2,7 <sup>(d)</sup>	342,4	N/A
296	4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3- metoxifenil) nicotinonitrila	2,8 <sup>(d)</sup>	341,7	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
297	4-[(5-hidróxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila	2,5 <sup>(d)</sup>	413,7	N/A
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	403,2	N/A
299	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	5,1 <sup>(a)</sup>	470,3	172-174
300	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	N/A	483,2	99-102 (decomp)
301	5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxi fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	428,2	179-181 (decomp)
302	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	484,2	107-110 (decomp)
303	5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	419,2	171-173

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
304	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila	3,6 <sup>(c)</sup>	407,2	N/A
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	399,2	190-192
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	9,4 <sup>(a)</sup>	435,2	N/A
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil} fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	6,9 <sup>(a)</sup>	464,2	N/A
308	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxiutil)bifenil-4-carboxamida	7,9 <sup>(a)</sup>	502,2	N/A
309	3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] piridin-3-il}-N-(4-hidroxiutil)bifenil-4-carboxamida	8,0 <sup>(a)</sup>	516,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
310	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil) fenil] nicotinonitrila	10,8 <sup>(a)</sup>	379,1	N/A
311	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	8,5 <sup>(a)</sup>	336,1	N/A
312	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino) piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida	6,9 <sup>(a)</sup>	382,2	N/A
313	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	9,0 <sup>(a)</sup>	418,2	N/A
314	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino) piridin-3-il] benzamida	5,8 <sup>(a)</sup>	354,2	N/A
315	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil} fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	6,1 <sup>(a)</sup>	450,3	N/A
316	2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	6,6 <sup>(a)</sup>	418,2	N/A
317	N-{4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil} metanossulfonamida	5,9 <sup>(a)</sup>	404,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	11,5 <sup>(a)</sup>	351,2	N/A
319	5-dibenzo[b,d]furan-4-il-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	10,7 <sup>(a)</sup>	401,3	N/A
320	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-indol-3-il} nicotinonitrila	12,3 <sup>(a)</sup>	504,3	N/A
322	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	367,1	> 245
323	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil) nicotinonitrila	N/A	341,2	204-206 (decomp)
324	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil) nicotinonitrila	N/A	341,2	>245
325	5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	350,2	242-244 (decomp)
326	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	8,4 <sup>(a)</sup>	418,3	N/A
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzóico	6,4 <sup>(a)</sup>	355,2	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-ila amino) nicotinonitrila	4,0 <sup>(a)</sup>	340,2	N/A
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro -1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila	6,1 <sup>(a)</sup>	387,2	N/A
330	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)benzamida	6,6 <sup>(a)</sup>	412,3	N/A
331	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	N/A	518,3	202-204
332	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	389,2	190-191
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	3,2 <sup>(a)</sup>	421,2	N/A
334	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	N/A	440,3	130-132

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
335	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metila piperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	N/A	453,3	114-115
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila	N/A	385,2	204-205
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ila amino) nicotinonitrila	N/A	374,9	192-193
338	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etóxi) fenil] nicotinonitrila	0,7 <sup>(c)</sup>	525,1	N/A
339	5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino} etóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ila amino) nicotinonitrila	0,45 <sup>(c)</sup>	494,0	N/A
340	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	0,43 <sup>(c)</sup>	571,1	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
341	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-([2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino]etóxi)fenil] nicotinonitrila	0,24 <sup>(c)</sup>	571,1	N/A
342	5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino] etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	3,0 <sup>(c)</sup>	531,1	N/A
343	5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etóxi] fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	2,4 <sup>(c)</sup>	495,1	N/A
344	5-(3-metóxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino] etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	1,6 <sup>(c)</sup>	532,1	N/A
346	5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila	8,4 <sup>(a)</sup>	405	N/A
347	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil) amino] etóxi}fenil) nicotinonitrila	N/A	448,2	105-107

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
348	5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	403,1	200-202
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrila	N/A	385,1	112-115
350	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila	4,60 <sup>(a)</sup>	467,2	215-217 (decomp)
351	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila	N/A	454,2	154-156
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	357,2	238-240
353	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-feniletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	N/A	504,3	180-182
354	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila	N/A	505,4	170-172

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
355	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil)nicotinonitrila	N/A	502,3	115-117
356	6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-(1H-indol-4-ila amino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	413,2	120-122
357	6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	427,2	125-127
358	5-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrila	N/A	325,2 [M-H]	268-270
359	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ila metil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila	5,4 <sup>(a)</sup>	465,1	N/A
360	N-({2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino) piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)-b-alaninamida	5,6 <sup>(a)</sup>	467,3	N/A

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
361	4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-ila etil)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	440,4	148-150
362	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila	N/A	445,4	173-175
363	5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrila	5,2 <sup>(a)</sup>	446,2	N/A
364	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etóxi} fenil)nicotinonitrila	N/A	527,4	71-74
365	5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino} etóxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	508,4	100-104
366	5-(3-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]óxi} fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrila	N/A	460,2	90-92

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
367	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	7,9 <sup>(a)</sup>	N/A	145-147
368	5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	5,70 <sup>(a)</sup>	N/A	158-160
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrila	N/A	437,2	225-227 (decomp)
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	451,2	231-233 (decomp)
371	5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	14,3 <sup>(a)</sup>	389,2	N/A
372	5-[4-(2-cloroetóxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	433,3	> 245

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino) nicotinonitrila	10,0 <sup>(a)</sup>	352,2	190-192
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	6,5 <sup>(a)</sup>	341,2	240 (decomp)
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	8,8 <sup>(a)</sup>	389,2	N/A
376	5-[3-metóxi-4-(2-piperidin-1-iletóxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	482,4	114-116
377	5-[3-metóxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etóxi] fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino] nicotinonitrila	N/A	497,5	107-109
378	5-[3-metóxi-4-(2-morfolin-4-iletóxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	N/A	484,4	113-115
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino) nicotinonitrila	N/A	372,2	191-193

Comp.	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Faixa de Fusão (°C)
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	10,1 <sup>(a)</sup>	393,2	N/A
381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrila	10,2 <sup>(a)</sup>	421,1	N/A

#### Exemplo 69: Testes Farmacológicos

A avaliação de compostos representativos dos presentes ensinamentos em vários procedimentos de testes farmacológicos padronizados indicou que os compostos são inibidores de PKC $\theta$ . Com base na atividade mostrada em procedimentos de testes farmacológicos padronizados, os compostos dos presentes ensinamentos são, conseqüentemente, utilizáveis como agentes antiinflamatórios.

Ensaio de quinase radioativa para inibição do domínio de quinase ativo (KD) de PKC $\theta$

Esse ensaio se baseia na fosforilação de um substrato biotinilado por uma quinase utilizando ATP radiomarcado (ATP  $\gamma$  P33). O substrato era um peptídeo biotinilado com uma seqüência de biotina-FARKGSLRQ-

C(O)NH<sub>2</sub>. A enzima era o domínio de quinase ativo recombinante purificado de PKC teta de comprimento total (aminoácidos 362 - 706). O tampão de ensaio era composto por 100 mM de HEPES, pH 7,5, 2mM de MgCl<sub>2</sub>,  
5 20mM de β-glicerofosfato e 0,008% de TritonX 100. Uma mistura de reação de ATP, ATP γ P33 (PerkinElmer), DTT, e a enzima foi preparada no tampão de ensaio e adicionada a uma placa de polipropileno de 96 poços. O composto (diluído em DMSO em uma placa de polipropileno  
10 de 96 poços separada) foi adicionado à mistura de reação e incubado à temperatura ambiente. Depois da incubação, o substrato peptídico foi adicionado à mistura de reação para iniciar a reação enzimática. A reação foi terminada pela adição de uma solução de  
15 parada (100 mM de EDTA, 0,2% de TritonX100 e 20mM de NaHPO<sub>4</sub>) e transferida da placa de ensaio para uma placa de cintilação de 96 poços revestida com estreptavidina (PerkinElmer). A placa de cintilação foi incubada à temperatura ambiente, lavada em PBS com 0,1% de TritonX  
20 100 e contada no 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Versão 2.60). Registraram-se contagens para cada poço, como contagens corrigidas por minuto (CCPM). As contagens foram consideradas corrigidas, porque foram ajustadas de acordo com um protocolo de normalização P33, que

corrige diferenças de eficiência e fundo entre os detectores do instrumento (software versão 4.40.01).

Ensaio de quinase radioativa para inibição de inibidores de PKC $\theta$  de comprimento total (FL)

5           Esse ensaio difere do que foi acima descrito pelo fato de a enzima usada ser PKC teta de comprimento total recombinante purificada (Panvera, P2996).

Ensaio de PKC $\theta$  IMAP

Os materiais usados incluíram os seguintes:  
10           enzima PKC $\theta$  humana de comprimento total (Panvera Cat n° P2996); substrato peptídico: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH (Molecular Devices, RP7032); ATP (Sigma Cat n° A2383); DTT (Pierce, 20291); 5x tampão de reação de quinase (Molecular Devices, R7209); 5x tampão de ligação A  
15           (Molecular Devices, R7282), 5x tampão de ligação B (Molecular Devices, R7209); Glóbulos de IMAP (Molecular Devices, R7284); e placas de 384 poços (Corning Costar, 3710).

O tampão de reação foi preparado por diluição  
20           de 5x tampão de reação de estoque e adição de DTT, para se obter uma concentração de 3,0 mM. O tampão de ligação foi preparado por diluição de 5x tampão de ligação A. Uma solução de mistura-mestra foi preparada usando-se uma diluição a 90% de um tampão de reação

contendo 2x ATP (12  $\mu$ M) e 2x peptídeo (200 nm). Os compostos foram diluídos em DMSO a 20x da concentração máxima para a medição de IC50. 27  $\mu$ L da solução de mistura-mestra para cada curva de IC50 foram adicionada à primeira coluna em uma placa de 384 poços, e 3  $\mu$ L de 20x composto em DMSO foram adicionados a cada poço. A concentração final de composto era de 2x e 10% de DMSO. DMSO foi adicionado ao restante da mistura-mestra para aumentar a concentração a 10%. 10  $\mu$ L da mistura-mestra contendo 10% de DMSO foram adicionados ao restante dos poços na placa, exceto na 2ª coluna. 20  $\mu$ L foram transferidos da primeira coluna para a 2ª coluna. Os compostos foram diluídos serialmente em uma razão de 2:1, partindo-se da 2ª coluna. Uma solução a 2x (2 nM) de PKC $\theta$  foi preparada em um tampão de reação. 10  $\mu$ L da solução de PKC $\theta$  foram adicionados a cada poço para se atingirem estas concentrações finais: PKC $\theta$  - 1 nM; ATP - 6  $\mu$ M; peptídeo - 100 nM; DMSO - 5%. As amostras foram incubadas durante 25 minutos à temperatura ambiente. O reagente de ligação foi preparado por diluição dos glóbulos em 1x tampão de ligação a 800:1. 50  $\mu$ L do reagente de ligação foram adicionados a cada poço e incubados durante 20 minutos. FP foi medido usando-se um

Envision2100 (PerkinElmer Life Sciences). Poços sem ATP e poços sem enzimas foram usados como controles.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 21 abaixo. Os dados apresentados representam ao valor médio quando uma ou mais amostras foram testadas.

TABELA 21

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
101	0,14	0,083	0,14
102	N/A	N/A	0,96
103	N/A	N/A	5,68
104	N/A	N/A	6,56
105	N/A	N/A	2,66
106	N/A	N/A	11,4
107	9,32	N/A	N/A
108	0,45	2,25	1,01
109	0,013	0,04	0,15
110	0,065	N/A	N/A
111	0,58	N/A	N/A
112	1,13	N/A	N/A
113	0,05	N/A	N/A
114	0,002	N/A	N/A
115	0,31	N/A	N/A
116	0,07	N/A	N/A
117	N/A	0,14	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
118	N/A	0,09	N/A
119	0,3	N/A	N/A
120	0,23	0,12	N/A
121	N/A	0,17	N/A
122	N/A	0,34	N/A
123	0,18	N/A	N/A
124	1,1	N/A	N/A
127	N/A	0,29	N/A
128	0,13	N/A	N/A
129	0,24	0,06	N/A
130	0,16	0,08	N/A
131	0,12	0,05	N/A
132	0,11	N/A	N/A
133	N/A	0,37	N/A
134	N/A	0,39	N/A
136	0,13	N/A	N/A
137	N/A	0,07	N/A
138	0,19	0,1	N/A
139	0,25	N/A	N/A
140	0,11	N/A	N/A
141	N/A	0,09	N/A
142	0,12	N/A	N/A
143	N/A	0,91	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
144	N/A	0,91	N/A
145	N/A	1,92	N/A
146	N/A	1,33	N/A
147	0,02	N/A	N/A
148	0,04	N/A	N/A
149	0,07	N/A	N/A
150	0,12	N/A	N/A
152	N/A	1,94	N/A
153	N/A	0,04	N/A
154	0,32	0,36	N/A
155	N/A	7,8	N/A
156	N/A	>20	N/A
157	N/A	0,55	N/A
158	N/A	37,4	N/A
159	0,016	0,06	N/A
160	N/A	0,14	N/A
161	N/A	5,5	N/A
162	N/A	15	N/A
163	N/A	0,32	N/A
164	0,03	N/A	N/A
165	N/A	0,02	N/A
166	N/A	3,83	N/A
167	N/A	0,11	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
168	0,02	N/A	N/A
169	N/A	0,03	N/A
170	N/A	0,02	N/A
171	0,05	N/A	N/A
172	N/A	2,59	N/A
173	N/A	2,63	N/A
174	N/A	0,07	N/A
175	N/A	0,1	N/A
176	0,03	N/A	N/A
177	0,02	N/A	N/A
178	0,11	N/A	N/A
179	0,41	N/A	N/A
180	0,69	N/A	N/A
181	0,039	N/A	N/A
182	0,12	N/A	N/A
183	0,07	N/A	N/A
184	0,26	N/A	N/A
185	0,5	N/A	N/A
186	0,14	N/A	N/A
187	0,11	N/A	N/A
188	0,01	N/A	N/A
189	0,03	N/A	N/A
190	0,18	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
191	0,32	N/A	N/A
192	0,28	N/A	N/A
193	0,25	N/A	N/A
194	N/A	0,05	N/A
195	0,25	N/A	N/A
196	0,46	N/A	N/A
197	0,19	N/A	N/A
198	0,33	N/A	N/A
199	1,3	N/A	N/A
200	0,19	N/A	N/A
201	0,3	N/A	N/A
202	0,34	N/A	N/A
203	0,29	N/A	N/A
204	N/A	0,19	N/A
205	0,51	N/A	N/A
206	N/A	1,14	N/A
207	N/A	0,53	N/A
208	N/A	0,39	N/A
209	0,28	N/A	N/A
210	2,58	N/A	N/A
211	0,33	N/A	N/A
212	0,59	N/A	N/A
213	0,27	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
214	0,25	N/A	N/A
215	0,06	N/A	N/A
216	0,05	N/A	N/A
217	N/A	0,36	N/A
218	0,006	N/A	N/A
219	0,27	N/A	N/A
220	N/A	>20	N/A
221	1,75	N/A	N/A
222	0,001	N/A	N/A
223	0,006	N/A	N/A
224	0,004	N/A	N/A
225	0,005	N/A	N/A
226	0,003	N/A	N/A
227	0,001	N/A	N/A
228	0,002	N/A	N/A
229	0,008	N/A	N/A
230	0,33	N/A	N/A
231	0,25	N/A	N/A
232	0,2	N/A	N/A
233	0,18	N/A	N/A
234	0,19	N/A	N/A
235	0,24	N/A	N/A
236	0,2	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
237	4,32	N/A	N/A
238	0,21	N/A	N/A
239	0,08	N/A	N/A
240	0,08	N/A	N/A
241	0,08	N/A	N/A
242	0,02	N/A	N/A
243	0,23	N/A	N/A
244	0,17	N/A	N/A
245	0,27	N/A	N/A
246	0,16	N/A	N/A
247	0,1	N/A	N/A
248	0,05	N/A	N/A
249	0,03	N/A	N/A
250	0,02	N/A	N/A
251	0,04	N/A	N/A
252	0,03	N/A	N/A
253	0,05	N/A	N/A
254	0,08	N/A	N/A
255	0,08	N/A	N/A
256	0,02	N/A	N/A
257	0,1	N/A	N/A
258	0,1	N/A	N/A
259	1,37	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
260	0,07	N/A	N/A
261	0,08	N/A	N/A
262	0,12	N/A	N/A
263	0,05	N/A	N/A
264	0,06	N/A	N/A
265	3,86	N/A	N/A
266	1,45	N/A	N/A
267	0,1	N/A	N/A
268	0,01	N/A	N/A
269	10,9	N/A	N/A
270	0,02	N/A	N/A
271	0,1	N/A	N/A
272	0,004	N/A	N/A
273	0,002	N/A	N/A
274	0,002	N/A	N/A
275	0,002	N/A	N/A
276	0,002	N/A	N/A
277	0,003	N/A	N/A
278	0,002	N/A	N/A
279	0,001	N/A	N/A
280	0,004	N/A	N/A
281	0,01	N/A	N/A
282	0,003	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
283	0,002	N/A	N/A
284	0,004	N/A	N/A
285	0,004	N/A	N/A
286	0,001	N/A	N/A
287	0,003	N/A	N/A
288	0,003	N/A	N/A
289	0,004	N/A	N/A
290	0,004	N/A	N/A
291	4,86	N/A	N/A
292	13,2	N/A	N/A
293	36	N/A	N/A
294	33,4	N/A	N/A
295	2,95	N/A	N/A
296	16,2	N/A	N/A
298	0,004	N/A	N/A
299	0,03	N/A	N/A
300	0,02	N/A	N/A
301	0,05	N/A	N/A
302	0,03	N/A	N/A
303	0,04	N/A	N/A
304	0,11	N/A	N/A
305	0,06	N/A	N/A
306	0,06	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ IMAP ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ FL ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ KD ( $\mu$ M)
308	0,03	N/A	N/A
309	0,12	N/A	N/A
310	0,02	N/A	N/A
311	0,02	N/A	N/A
312	0,6	N/A	N/A
313	0,02	N/A	N/A
314	0,1	N/A	N/A
315	0,01	N/A	N/A
316	1,35	N/A	N/A
317	0,02	N/A	N/A
318	0,01	N/A	N/A
319	0,06	N/A	N/A
320	0,03	N/A	N/A
322	0,02	N/A	N/A
323	0,02	N/A	N/A
324	0,02	N/A	N/A
325	0,06	N/A	N/A
326	0,19	N/A	N/A
327	0,12	N/A	N/A
328	0,02	N/A	N/A
329	8,21	N/A	N/A
330	0,13	N/A	N/A
332	0,008	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
334	0,03	N/A	N/A
335	0,01	N/A	N/A
336	0,2	N/A	N/A
337	0,1	N/A	N/A
338	0,008	N/A	N/A
339	0,01	N/A	N/A
340	0,008	N/A	N/A
341	0,003	N/A	N/A
342	0,001	N/A	N/A
343	0,01	N/A	N/A
344	0,008	N/A	N/A
345	0,007	N/A	N/A
346	0,54	N/A	N/A
347	0,004	N/A	N/A
348	0,004	N/A	N/A
349	0,13	N/A	N/A
350	0,008	N/A	N/A
351	0,02	N/A	N/A
352	0,02	N/A	N/A
353	0,001	N/A	N/A
354	0,004	N/A	N/A
355	0,003	N/A	N/A
356	0,04	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
357	0,03	N/A	N/A
358	0,01	N/A	N/A
359	0,02	N/A	N/A
360	0,002	N/A	N/A
361	0,04	N/A	N/A
362	0,05	N/A	N/A
363	0,02	N/A	N/A
364	0,01	N/A	N/A
365	0,004	N/A	N/A
366	0,02	N/A	N/A
367	0,003	N/A	N/A
368	0,01	N/A	N/A
369	0,04	N/A	N/A
370	0,004	N/A	N/A
371	0,03	N/A	N/A
372	0,007	N/A	N/A
373	1	N/A	N/A
374	0,02	N/A	N/A
375	0,15	N/A	N/A
376	0,02	N/A	N/A
377	0,01	N/A	N/A
378	0,03	N/A	N/A
379	2,53	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ IMAP ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ FL ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ KD ( $\mu$ M)
380	0,05	N/A	N/A
381	0,02	N/A	N/A
382	0,006	N/A	N/A
383	0,002	N/A	N/A
384	0,002	N/A	N/A
385	0,002	N/A	N/A
386	0,005	N/A	N/A
387	0,001	N/A	N/A
388	0,013	N/A	N/A
389	0,003	N/A	N/A
390	0,001	N/A	N/A
391	0,001	N/A	N/A
392	0,005	N/A	N/A
393	0,001	N/A	N/A
394	0,001	N/A	N/A
395	0,004	N/A	N/A
396	0,002	N/A	N/A
397	0,013	N/A	N/A
398	0,003	N/A	N/A
399	0,002	N/A	N/A
400	0,002	N/A	N/A
401	0,008	N/A	N/A
402	0,041	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
403	0,005	N/A	N/A
404	0,004	N/A	N/A
405	0,009	N/A	N/A
406	0,042	N/A	N/A
407	0,020	N/A	N/A
408	0,011	N/A	N/A
409	0,027	N/A	N/A
410	0,035	N/A	N/A
411	0,008	N/A	N/A
412	0,010	N/A	N/A
413	0,055	N/A	N/A
414	0,004	N/A	N/A
415	0,005	N/A	N/A
416	0,006	N/A	N/A
417	0,006	N/A	N/A
418	0,004	N/A	N/A
419	0,004	N/A	N/A
420	0,003	N/A	N/A
421	0,003	N/A	N/A
422	0,008	N/A	N/A
423	0,011	N/A	N/A
424	0,004	N/A	N/A
425	0,009	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
426	0,013	N/A	N/A
427	0,014	N/A	N/A
428	0,015	N/A	N/A
429	0,005	N/A	N/A
430	0,017	N/A	N/A
431	0,005	N/A	N/A
432	0,009	N/A	N/A
433	0,010	N/A	N/A
434	0,014	N/A	N/A
435	0,049	N/A	N/A
436	0,001	N/A	N/A
437	0,002	N/A	N/A
438	0,004	N/A	N/A
439	5,845	N/A	N/A
440	14,321	N/A	N/A
441	0,529	N/A	N/A
442	1,765	N/A	N/A
443	1,125	N/A	N/A
444	2,458	N/A	N/A
445	20,423	N/A	N/A
446	4,880	N/A	N/A
447	1,934	N/A	N/A
448	14,064	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
449	0,005	N/A	N/A
450	0,016	N/A	N/A
451	0,009	N/A	N/A
452	0,008	N/A	N/A
453	0,060	N/A	N/A
454	0,003	N/A	N/A
455	0,007	N/A	N/A
456	0,023	N/A	N/A
457	0,007	N/A	N/A
458	0,014	N/A	N/A
459	0,006	N/A	N/A
461	0,001	N/A	N/A
462	0,0002	N/A	N/A
464	0,006	N/A	N/A
465	0,001	N/A	N/A
466	0,017	N/A	N/A
467	0,036	N/A	N/A
468	0,004	N/A	N/A
469	0,031	N/A	N/A
470	0,107	N/A	N/A
471	0,156	N/A	N/A
472	0,019	N/A	N/A
473	0,024	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
474	0,013	N/A	N/A
475	0,009	N/A	N/A
477	0,072	N/A	N/A
478	0,011	N/A	N/A
481	0,00021	N/A	N/A
482	0,011	N/A	N/A
483	0,036	N/A	N/A
485	0,005	N/A	N/A
486	0,004	N/A	N/A
487	0,016	N/A	N/A
488	2,023	N/A	N/A
490	0,051	N/A	N/A
491	0,015	N/A	N/A
492	0,061	N/A	N/A
496	0,033	N/A	N/A
497	0,007	N/A	N/A
498	0,016	N/A	N/A
499	0,003	N/A	N/A
500	0,005	N/A	N/A
501	0,089	N/A	N/A
502	0,021	N/A	N/A
503	0,012	N/A	N/A
504	0,084	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
505	0,076	N/A	N/A
506	0,083	N/A	N/A
507	0,030	N/A	N/A
508	0,078	N/A	N/A
509	0,261	N/A	N/A
510	0,300	N/A	N/A
511	0,083	N/A	N/A
512	0,215	N/A	N/A
513	0,125	N/A	N/A
514	0,023	N/A	N/A
516	0,005	N/A	N/A
517	0,008	N/A	N/A
518	0,005	N/A	N/A
519	0,036	N/A	N/A
520	0,073	N/A	N/A
521	0,001	N/A	N/A
522	0,020	N/A	N/A
523	0,737	N/A	N/A
524	4,095	N/A	N/A
525	0,007	N/A	N/A
526	0,010	N/A	N/A
527	0,027	N/A	N/A
528	0,040	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
529	0,002	N/A	N/A
530	0,179	N/A	N/A
531	0,020	N/A	N/A
533	0,051	N/A	N/A
534	0,017	N/A	N/A
535	0,038	N/A	N/A
536	0,058	N/A	N/A
537	0,023	N/A	N/A
538	0,015	N/A	N/A
539	0,036	N/A	N/A
540	0,005	N/A	N/A
541	0,007	N/A	N/A
542	0,042	N/A	N/A
543	0,008	N/A	N/A
544	0,737	N/A	N/A
545	0,011	N/A	N/A
546	0,005	N/A	N/A
547	0,004	N/A	N/A
548	0,406	N/A	N/A
549	0,010	N/A	N/A
550	0,205	N/A	N/A
551	0,028	N/A	N/A
552	0,084	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ IMAP ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ FL ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> de PKC $\theta$ KD ( $\mu$ M)
553	0,00048	N/A	N/A
554	0,006	N/A	N/A
555	0,226	N/A	N/A
556	0,110		
557	0,082	N/A	N/A
558	0,036	N/A	N/A
559	0,006	N/A	N/A
560	0,027	N/A	N/A
561	0,021	N/A	N/A
562	0,012	N/A	N/A
563	0,022	N/A	N/A
564	0,098	N/A	N/A
565	0,022	N/A	N/A
566	0,023	N/A	N/A
567	0,021	N/A	N/A
568	0,056	N/A	N/A
569	0,059	N/A	N/A
570	0,016	N/A	N/A
571	0,016	N/A	N/A
572	0,050	N/A	N/A
573	0,057	N/A	N/A
574	0,015	N/A	N/A
575	0,036	N/A	N/A

Composto	IC <sub>50</sub> de PKCθ IMAP (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ FL (μM)	IC <sub>50</sub> de PKCθ KD (μM)
576	0,073	N/A	N/A
577	0,036	N/A	N/A
578	0,097	N/A	N/A
579	4,728	N/A	N/A
580	0,016	N/A	N/A
581	0,023	N/A	N/A
582	0,092	N/A	N/A
583	0,061	N/A	N/A
584	0,043	N/A	N/A
585	0,088	N/A	N/A
586	0,0087	N/A	N/A
587	0,036	N/A	N/A
588	0,057	N/A	N/A
589	0,1913	N/A	N/A
590	0,972	N/A	N/A
591	0,0197	N/A	N/A
592	0,0069	N/A	N/A
593	0,1205	N/A	N/A
594	0,038	N/A	N/A
595	0,046	N/A	N/A

Variações, modificações e outras implementações do que é aqui descrito ocorrerão àqueles

versados na técnica, sem sair do espírito e características essenciais dos presentes ensinamentos. Portanto, o âmbito da presente invenção deve ser definido não pela descrição ilustrativa precedente, 5 mas, ao invés, pelas reivindicações a seguir, e todas as modificações que estejam dentro do significado e alcance de equivalência das reivindicações devem ser aqui englobadas.



elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4  $-Y-R^4$ ;

$R^2$  é um grupo  $C_{6-14}$  arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  ou  $-O-Y-R^4$ ;

$R^3$  é selecionado de a) H, b) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, c) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, d) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila e e) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila;

$R^4$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-O-Y-R^5$ , f)  $-NR^6-Y-R^7$ , g)  $-N(O)R^6-Y-R^7$ , h)  $-S(O)_m-Y-R^5$ , i)  $-S(O)_mO-Y-R^5$ , j)  $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$ , k)  $-C(O)-Y-R^5$ , l)  $-C(O)O-Y-R^5$ , m)  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , n)  $-C(S)NR^6-Y-R^7$ , o) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, p) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, q) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, r) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, s) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, t) um grupo  $C_{6-14}$  arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

$R^5$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b)  $-C(O)R^9$ , c)  $-C(O)OR^9$ , d) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, e) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, f) um

grupo  $C_{2-10}$  alcínila, g) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, h) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, i) um grupo  $C_{6-14}$  arila, j) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e k) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de d) - k) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

$R^6$  e  $R^7$ , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b)  $-O-Y-R^9$ , c)  $-S(O)_m-Y-R^9$ , d)  $-S(O)_mO-Y-R^9$ , e)  $-C(O)-Y-R^9$ , f)  $-C(O)O-Y-R^9$ , g)  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , h)  $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$ , i) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, j) um grupo  $C_{2-10}$  alcénila, k) um grupo  $C_{2-10}$  alcínila, l) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, m) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, n) um grupo  $C_{6-14}$  arila, o) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e p) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; em que cada um de i) - p) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ;

$R^8$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-O-Y-R^9$ , f)  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ , g)  $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$ , h)  $-S(O)_m-Y-R^9$ , i)  $-S(O)_mO-Y-R^9$ , j)  $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$ , k)  $-C(O)-Y-R^9$ , l)  $-C(O)O-Y-R^9$ , m)  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ , n)  $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$ , o) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, p) um grupo  $C_{2-10}$  alcénila, q) um grupo  $C_{2-10}$  alcínila, r) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, s) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, t) um grupo  $C_{6-14}$  arila, u)

um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ;

$R^9$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquila, c)  $-C(O)OH$ , d)  $-C(O)O-C_{1-10}$  alquila, e) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, f) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, g) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, h) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, i) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, j) um grupo  $C_{6-14}$  arila, k) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e l) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{2-10}$  alcenila, grupos  $C_{2-10}$  alcinila, grupos  $C_{1-10}$  haloalquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ;

$R^{10}$  e  $R^{11}$ , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b)  $-OH$ , c)  $-SH$ , d)  $-NH_2$ , e)  $-NH-C_{1-10}$  alquila, f)  $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , g)  $-S(O)_m-C_{1-10}$  alquila, h)  $-S(O)_2OH$ , i)  $-S(O)_m-OC_{1-10}$  alquila, j)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquila, k)  $-C(O)OH$ , l)  $-C(O)-OC_{1-10}$  alquila, m)  $-C(O)NH_2$ , n)  $-C(O)NH-C_{1-10}$  alquila, o)  $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , p)  $-C(S)NH_2$ , q)  $-C(S)NH-C_{1-10}$

alquila, r)  $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , s) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, t) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, u) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, v) um grupo  $C_{1-10}$  alcóxi, w) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, x) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, y) um grupo  $C_{6-14}$  arila, z) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e aa) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{2-10}$  alcenila, grupos  $C_{2-10}$  alcinila, grupos  $C_{1-10}$  alcóxi, grupos  $C_{1-10}$  haloalquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ ;

$R^{12}$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-OH$ , f)  $-NH_2$ , g)  $-NH(C_{1-10} \text{ alquila})$ , h)  $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , i)  $-SH$ , j)  $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alquila}$ , k)  $-S(O)_2OH$ , l)  $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alquila}$ , m)  $-C(O)-C_{1-10} \text{ alquila}$ , n)  $-C(O)OH$ , o)  $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alquila}$ , p)  $-C(O)NH_2$ , q)  $-C(O)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$ , r)  $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , s)  $-C(S)NH_2$ , t)  $-C(S)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$ , u)  $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$ , v) um grupo  $C_{1-10}$  alquila, w) um grupo  $C_{2-10}$  alcenila, x) um grupo  $C_{2-10}$  alcinila, y) um grupo  $C_{1-10}$  alcóxi, z) um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, aa) um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila,

ab) um grupo  $C_{6-14}$  arila, ac) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e ad) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; e m é 0, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que X é selecionado de -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O- e uma ligação covalente.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2 ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é um grupo  $C_{8-14}$  arila policíclica ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos -Y-R<sup>4</sup>.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado de um grupo benzimidazolila, um grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxinila, um grupo benzodioxanila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo benzoxadiazolila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzisoxazolila, um grupo benzotiadiazolila, um grupo benzotiazolila, um grupo benzisotiazolila, um grupo benzo[c]isotiazolila, um

grupo benzo[c]tienila, um grupo benzotriazolila, um grupo indazolila, um grupo indenila, um grupo indanila, um grupo indolila, um grupo isobenzofuranila, um grupo isoindolila, um grupo isoquinolinila, um grupo naftila, um grupo indolinila, um grupo pirazolila, um grupo piridinila, um grupo pirrolopiridinila, um grupo pirrolila, um grupo quinolinila e um grupo tetraidronaftalenila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4  $-Y-R^4$ .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é um grupo indolila ou um grupo pirrolopiridinila, cada um dos quais opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ .

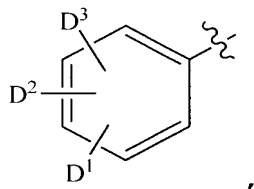
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é um grupo 1H-indol-4-ila, um grupo 1H-indol-5-ila, um grupo 1H-indol-6-ila ou um grupo 1H-indol-7-ila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de um halogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila e um grupo  $C_{1-4}$  alcóxi.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é selecionado de um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila e um grupo tiomorfolinila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^4$ .

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é selecionado de um grupo fenila, um grupo  $C_{8-14}$  arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  e  $-O-Y-R^4$ .

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é:



em que  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  são independentemente H, um grupo  $-Y-R^4$  ou um grupo  $-O-Y-R^4$ .

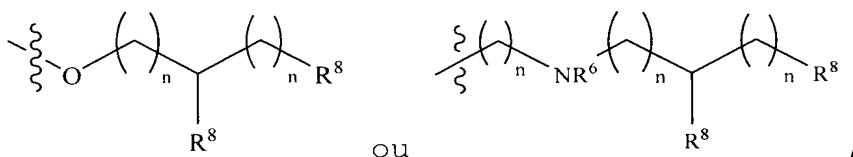
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  é um grupo  $-Y-R^4$  ou um grupo  $-O-Y-R^4$ , em que Y, em cada ocorrência, é independentemente uma  $C_{1-4}$  alquila divalente ou uma ligação covalente, e  $R^4$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de um halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-Y-R^5$ ,  $-NR^6-Y-R^7$ ,  $-S(O)_2-Y-R^5$ ,  $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$ ,  $-C(O)-Y-R^5$ ,  $-C(O)O-Y-R^5$ ,  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila, um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila, um grupo  $C_{3-14}$  cicloalquila, um grupo  $C_{6-14}$  arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos  $C_{1-10}$  alquila, grupos  $C_{1-10}$  haloalquila, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquila, grupos  $C_{6-14}$  arila, grupos

cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ .

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o grupo  $-Y-R^4$  e o grupo  $-O-Y-R^4$  são selecionados de um grupo  $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ ,  $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ ,  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e  $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que cada um dos grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ , e n, em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que os grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos da  $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e da  $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos são selecionados de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila e um grupo tiomorfolinila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 11, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o grupo  $-Y-R^4$  e o grupo  $-O-Y-R^4$  são:



em que  $R^8$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ , um grupo  $C_{6-14}$  arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que os grupos  $C_{6-14}$  arila e os grupos heteroarila de 5 a 14 elementos são opcionalmente substituídos com 1 a 4 grupos  $-Y-R^{12}$ , e  $n$ , em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 14, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  é selecionado de um halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2-Y-R^5$ ,  $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$ ,  $-C(O)O-Y-R^5$ ,  $-C(O)NR^6-Y-R^7$ , um grupo  $C_{1-10}$  alquila e um grupo  $C_{1-10}$  haloalquila.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 15, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de

que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  é um grupo  $C_{6-14}$  arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ .

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de  $D^1$ ,  $D^2$  e  $D^3$  é selecionado de um grupo benzotienila, um grupo benzofurila, um grupo furila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirrolila e um grupo tienila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos  $-Y-R^8$ ,  $Y$ , em cada ocorrência, é independentemente um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou uma ligação covalente, e  $R^8$ , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-Y-R^9$ ,  $-NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-C(O)-Y-R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$ ,  $-S(O)_2-Y-R^9$ ,  $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$  e um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos opcionalmente substituído com um grupo  $C_{1-4}$  alquila.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é uma  $C_{8-14}$  arila bicíclica ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é

opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-Y-R^4$  e  $-O-Y-R^4$ .

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é selecionado de um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo pirazinila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo indolila, um grupo benzodioxinila, um grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxanila, um grupo dibenzofuranila, um grupo dibenzotienila, um grupo benzoindolila, um grupo indanila, um grupo indenila, um grupo isotiazolila, um grupo piridazinila, um grupo pirazolila, um grupo tetraidronaftila, um grupo isoxazolila, um grupo quinolinila, um grupo naftila, um grupo imidazolila e um grupo pirrolila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de  $-(CH_2)_n-R^4$  e  $-O-(CH_2)_n-R^4$ , em que  $n$ , em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, e  $R^4$ , em cada ocorrência, é independentemente  $-NR^6-Y-R^7$  ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos opcionalmente substituído com um grupo  $-Y-R^8$ .

20 Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dos seguintes compostos:

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino) nicotinonitrila,

4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

4-(2,3-diidro-1*H*-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-6-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino) nicotinonitrila,

5-(3-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3-bromofenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(2-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

N-{3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il} acetamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil) nicotinonitrila,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(1*H*-pirrol-3-il)fenil] nicotinonitrila,

5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(2-bromofenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il) nicotinonitrila,

5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico,

ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,

ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)  
 piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]  
 nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-  
 ilfenil) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-  
 ilfenil) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-  
 tienil)fenil] nicotinonitrila,  
 5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]  
 nicotinonitrila,  
 5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
 nicotinonitrila,  
 5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]  
 nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila,

5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil) nicotinonitrila,

*N*-{3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil} acetamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-6-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-6-ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}fenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[2-(dietilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[2-(diisopropilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[2-(benzilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil} nicotinonitrila,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrila,

5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida,

5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(benzilóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
nicotinonitrila,

5-[4-(benzilóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
nicotinonitrila,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-metilbifenil-4-carboxamida,

*N*-butil-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-  
ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-(2-hidroxietyl)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-(2-metoxietyl)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-ciclopropilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-cicloexilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-  
il]-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)bifenil-4-carboxamida,

*N*-benzil-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-  
ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il} nicotinonitrila,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-3-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(4-idroxiutil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(3-idroxiutil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

*N*-util-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-idroxiutil)bifenil-4-carboxamida,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1*H*-indol-5-il(metil)amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilóxi) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-il) nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4-hidroxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(4-[[*(2S)*-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin-4-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi] fenil} nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperazin-1-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3-{2-[bis(2-hidroxietyl) amino]etóxi}-4-metoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-  
 [(piridin-3-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-  
 [(piridin-4-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-  
 [(piridin-2-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-  
 feniletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,  
 5-{3-[2-(ciclopentilamino)etóxi]-4-  
 metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,  
 5-{3-[2-(cicloexilamino)etóxi]-4-  
 metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,  
 5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etóxi}-4-  
 metoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,  
 5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-  
 indol-5-il)amino] nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-  
 piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,  
 5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}-4-  
 metoxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-  
 fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletíl)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil] nicotinonitrila,

N-{3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

5-(3-furil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(1*H*-indol-5-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
 nicotinonitrila,

5-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1*H*-  
 indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-  
 ilnicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-  
 5-il) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil)  
 nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)  
 nicotinonitrila,

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1*H*-indol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(hidroximetil) fenil]-4-(1*H*-indol-4-  
 ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1*H*-indol-  
 4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{5-[prop-2-in-1-  
 ilamino)metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrila,

5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-  
 (1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1-  
 benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(5-{{(3-hidroxiopropil) amino}metil})-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(3-metoxiopropil) amino}metil})-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila,

5-(5-{{(4-hidroxiobutil) amino}metil})-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{{5-{{(ciclopropilamino)metil}}-1-benzotien-2-il}}-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{{5-{{(ciclopropilmetil) amino}metil}}-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{{5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il}} nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{{5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il}} nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(2-morfolin-4-iletel) amino}metil}}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{{5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il}} nicotinonitrila,

5-(5-{{4-(hidroximetil)piperidin-1-il}}metil})-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{{5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il}}-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-  
 feniletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotino-  
 nitrila,  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-2-  
 ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-3-  
 ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-4-  
 ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila,  
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1*H*-indazol-5-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1*H*-indazol-6-  
 ilamino) nicotinonitrila,  
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidróxi-1*H*-  
 pirazol-3-il)amino] nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)  
 nicotinonitrila,  
 4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)  
 nicotinonitrila,

4-[(5-hidróxi-1*H*-pirazol-3-il) amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-morfolin-4-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi] fenil} nicotinonitrila,

5-{3-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(2-cloroetóxi)-4-metoxifenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[3-(2-tienil) fenil] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-[3-(5-formil-2-tienil) fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil} fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotino-  
nitrila,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxiutil)bifenil-4-carboxamida,

3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-*N*-(4-hidroxiutil)bifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil] nicotinonitrila,

5-(3-cianofenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilbenzamida,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

2-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida,

*N*-{4-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanossulfonamida,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-dibenzo[*b,d*]furan-4-il-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-3-il} nicotinonitrila,

5-(1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil) nicotinonitrila,

5-(1*H*-indol-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida,

ácido 3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzóico,

5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro-1*H*-indol-4-il)amino] nicotinonitrila,

4-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)benzamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1*H*-indol-4-il)amino] nicotinonitrila,

5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-[3-(2-{[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino}etóxi)-4-metoxifenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metóxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-(4-metóxi-3-{2-[(3-fenilpropil) amino] etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotino-nitrila,

5-{4-metóxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etóxi] fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3-metóxi-4-{2-[(3-fenilpropil) amino] etóxi} fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotino-nitrila,

5-{4-[2-(dimetilamino) etóxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-diidro-1*H*-indol-4-il) amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil) amino] etóxi} fenil) nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi) fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1*H*-indol-4-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etóxi] fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletóxi) fenil] nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletel)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

6'-[3-(dimetilamino)propóxi]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

5-(3-hidroxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila,

N-({2-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)-*b*-alaninamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}-4-  
[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metóxi-3-{2-[(3-  
morfolin-4-ilpropil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

5-[3-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino}  
etóxi)-4-metoxifenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotino-  
nitrila,

5-(3-{[(2*S*)-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-  
4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-  
4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-  
4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-  
(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-  
[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-  
indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-  
metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indazol-5-  
ilamino) nicotinonitrila,

5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3-metóxi-4-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{3-metóxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3-metóxi-4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indazol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-{{(3-hidroxiopropil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(5-{{(2,3-diidroxiopropil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(5-{{(2,3-diidroxiopropil) (metil) amino}metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(cicloexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-{{(2-pirrolidin-1-iletal) amino}metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-{{(1-metilpiperidin-4-il)metil} amino}metil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila,

5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-  
1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-  
pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}  
nicotinonitrila,

5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-  
benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-  
morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}  
nicotinonitrila,

5-[5-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-  
il}metil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-  
il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-  
piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-  
{[(piridin-2-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il)  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-  
{[(piridin-3-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il)  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-  
 {[(piridin-4-ilmetil) amino]metil}-1-benzofuran-2-il)  
 nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-  
 (morfolin-4-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-  
 (piperidin-1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila,

5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-  
 4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-  
 pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil}  
 nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-  
 morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil} nicotino-  
 nitrila,

5-{5-[(dietilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-  
 metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-  
 metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(benzilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-  
 metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-{[(3-  
 fenilpropil) amino]metil}-2-furil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furil] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-{2-[(2-hidroxietyl) amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-{2-[(3-hidroxi-propil) amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-{2-[(2-etoxietyl) amino]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etyl] amino}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-{4-[2-(benzilamino)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il) amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[4-(2-  
 {[ (1-metilpiperidin-4-il)metil] amino}etóxi) fenil]  
 nicotinonitrila,

5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-  
 il]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]  
 nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-  
 pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotino-  
 nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-  
 morfolin-4-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotino-  
 nitrila,

5-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-  
 [(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi]  
 fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotino-  
 nitrila,

5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-  
 il]etóxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]  
 nicotinonitrila,

5-[4-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-  
 il}etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]  
 nicotinonitrila,

5-[4-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino}  
 etóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]  
 nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-  
 piridin-2-ilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotino-  
 nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-  
 piridin-4-ilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotino-  
 nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-  
 [(piridin-2-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-  
 [(piridin-3-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-  
 [(piridin-4-ilmetil)amino]etóxi}fenil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-  
 fenilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

5-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-  
 2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotino-  
 nitrila,

5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-  
 furil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotino-  
 nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]-1-benzofuran-2-il} nicotino-nitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] amino} nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] amino} nicotinonitrila,

4-({[*trans*-4-(aminometil)cicloexil]metil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

4-({[*trans*-4-aminocicloexil]metil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

4-({[*cis*-3-(aminometil)cicloexil]metil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil) amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil) amino] nicotinonitrila,

4-[(*cis*-4-aminocicloexil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil] amino} nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-({[1-metilpiperidin-4-il]metil} amino) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil] nicotinonitrila,

5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil] nicotinonitrila,

5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-{[(2*R*)-2-amino-3-fenilpropil]óxi}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino) nicotinonitrila,

5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotino-nitrila,

5-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil} nicotinonitrila,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil} nicotinonitrila,

2'-cloro-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

2'-cloro-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropóxi)fenil] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-{4-[3-(dimetilamino)propóxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3,4-bis(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[4-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(diethylamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-[3-(4-clorobutóxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil} nicotinonitrila,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila,

5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etóxi]fenil}-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il) nicotinonitrila,

5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrila,

4-[(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

4-[(*trans*-4-aminocicloexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,

1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil) uréia,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil) carbamato de metila,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil) carbamato de benzila,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] piridin-3-il}-2-fluorofenil) carbamato de 4-metoxibenzila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-7-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila,

5-[4-(2-cloroetóxi) fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi] fenil} nicotinonitrila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi] fenil} nicotinonitrila,

4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila,

5-(2-formil-1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(5-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-imidazol-5-il} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-nitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(1,3-tiazol-2-il) nicotinonitrila,

5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(1,3-tiazol-4-il) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-7-ilamino) nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotino-nitrila,

4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{2-metóxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzóico,

5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino] nicotinonitrila,

5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-fenilnicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(2-tienil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(3-tienil) nicotinonitrila,

5-(3-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4'-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropiluréia,

1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)-3-metiluréia,

3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetiluréia,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)morfoline-4-carboxamida,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(4-nitrofenil) nicotinonitrila,

5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-[4-(dimetilamino) fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-[3-(dimetilamino) fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil) acetamida,

N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil) acetamida,

N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil) acetamida,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida,

4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(1-naftil) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(2-naftil)  
nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(1-metil-  
1*H*-pirazol-5-il) nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-(1*H*-  
pirazol-4-il) nicotinonitrila,

5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-  
5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-  
indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

5-(1*H*-indol-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-  
il) amino] nicotinonitrila,

5-(1*H*-indol-6-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-  
il) amino] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-quinolin-  
3-ilnicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-quinolin-  
8-ilnicotinonitrila,

5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-  
il) amino] nicotinonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-  
il) nicotinonitrila,

5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1*H*-  
indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

5-(1*H*-indol-4-il)-4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino) nicotinonitrila,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil} nicotinonitrila,

4-(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

5-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il) amino] nicotinonitrila,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il) amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etóxi]fenil} nicotinonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6-  
((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-  
carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-  
(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-((4-  
metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-  
carbonitrila,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-  
((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-  
carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5'-((4-  
metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-  
carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5'-  
((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5'-  
(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-((4-  
metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-  
carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-  
((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-(  
(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrila,  
4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-(  
(piperazin-1-ilmetil)fenil) nicotinonitrila,  
4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-(  
(piperazin-1-ilmetil)fenil) nicotinonitrila,  
4-({[*cis*-4-(aminometil)cicloexil]metil}  
amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila, e  
1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-  
5-ilamino) nicotinonitrila.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, **caracterizado** pelo fato de que o composto está na forma de um enantiômero.

22. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

23. Método de tratamento ou inibição de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase em um mamífero, o método sendo **caracterizado** pelo fato de que compreende o fornecimento a um mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 21 ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que a proteína quinase é proteína quinase C.

25. Método, de acordo com a reivindicação 23 ou 24, **caracterizado** pelo fato de que a condição ou transtorno patológico é uma doença inflamatória ou uma doença autoimune selecionada de asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular.

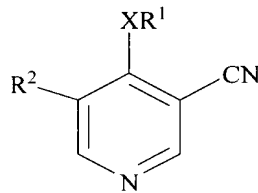
26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

27. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento ou inibição de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase em um mamífero.

## RESUMO

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO"

Os presentes ensinamentos apresentam compostos de fórmula I:



I

e seus sais, hidratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e X são conforme aqui definidos. Os presentes ensinamentos também apresentam métodos de preparação dos compostos de fórmula I e métodos de tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias pela administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou compostos de fórmula I a um mamífero, inclusive um ser humano.