República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0908675-7 B1

(22) Data do Depósito: 08/05/2009

(45) Data de Concessão: 25/01/2022

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 239/72; C07D 239/70; C07D 239/93; C07D 405/12; A61K 31/517; (...).

(30) Prioridade Unionista: 09/05/2008 US 12/118,019.

(73) Titular(es): HUTCHISON MEDIPHARMA ENTERPRISES LIMITED..

(72) Inventor(es): WEI-GUO SU; WEIHAN ZHANG; XIAOQIANG YAN; YUMIN CUI; YONGXIN REN; JIFENG DUAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009043347 de 08/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/137797 de 12/11/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/11/2010

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO RELACIONADO A ANGIOGÊNESE E MÉTODO DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO. Derivados de quinazolina que tem um substituinte de benzofurano. Também é apresentado um método de tratamento de um distúrbio relacionado a angiogênese com um destes compostos.

COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

FUNDAMENTO

A angiogênese é um processo fisiológico de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes. Esta ocorre em um indivíduo saudável para curar feridas, ou seja, restaurar o fluxo de sangue para os tecidos após lesão ou machucado.

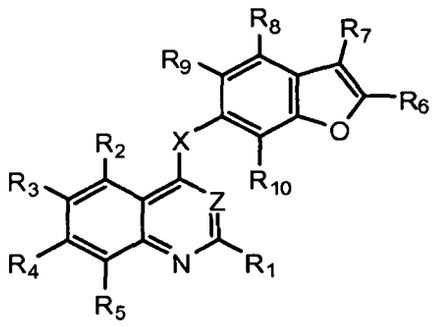
A angiogênese excessiva pode ser desencadeada por certas condições patológicas como câncer, degeneração macular relacionada à idade e distúrbio inflamatório crônico. Como resultado, novos vasos sanguíneos alimentam os tecidos doentes e destroem tecidos normais. No câncer, novos vasos sanguíneos também permitem que as células do tumor escapem para a circulação e se instalem em outros órgãos.

O fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), uma glicoproteína homodimérica, e seus receptores, por exemplo, receptor de domínio de inserto de quinase (RDQ), constituem uma importante via angiogênica. Estudos têm montrado que a inibição do RDQ resultou na apoptose de células endoteliais e, portanto, na supressão da angiogênese. Ver Rubin M. Tuder, Chest, 2000; 117:281. Os inibidores de RDQ são, portanto, potenciais candidatos para o tratamento de um distúrbio relacionado à angiogênese.

DESCRIÇÃO RESUMIDA

A presente invenção baseia-se na conclusão de que uma série de compostos de quinazolina inibem a atividade de RDQ.

Um aspecto da presente invenção refere- se aos compostos de quinazolina de fórmula (I):



(I),

na qual cada um entre R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, e R_{10}, independentemente, é H, halo, nitro, amino, ciano, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alcóxi, alquiltio, alquilacarbonila, carbóxi, alcoxicarbonila, carbonilamino, sulfonilamino, aminocarbonila, aminosulfonila ou, ou R_3 e R_4, juntamente com os átomos de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de quatro a sete membros saturado, insaturado ou aromático, opcionalmente contendo de um a três heteroátomos selecionados de N, O e S; X é O, S, ou NR, sendo que R é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquilacarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila ou aminosulfonila; e Z é N ou C-CN.

Os compostos descritos acima podem ter uma ou mais das seguintes características: X é O, NH ou N-CH_3; R_7 é -$C(O)NR_aR_b$, cada um de R_a e R_b, independentemente, é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, ou R_a e R_b, juntamente com o átomo de nitrogênio representam um anel de três a oito membros contendo de 1 a 3 heteroátomos; R_6 é alquila (por exemplo, metila), ou cada um de R_3 e R_4 é alcóxi (por exemplo, metóxi). Em um subconjunto dos compostos acima cada um de R_a e R_b, independentemente, é H, alquila (por exemplo, metila) ou cicloalquila (por exemplo, ciclopropila).

O termo "alquila" neste caso refere-se a um

hidrocarboneto reto ou ramificado, contendo de um a dez átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila incluem, entre outros, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila e t-butila. O termo "alcóxi" refere-se a um -O-alquila.

O termo "alquenila" neste caso refere-se a um hidrocarboneto C_{2-10} reto ou ramificado, contendo uma ou mais ligações duplas C=C. Os exemplos de grupos alquenila incluem, entre outros, vinila, 2-propenila, e 2-butenila.

O termo "alquinila" nete caso refere-se a um hidrocarboneto C_{2-10} reto ou ramificado, contendo uma ou mais ligações triplas C≡C. Os exemplos de grupos alquinila incluem, entre outros, etinila, 2-propinilbutila e 2-butinila.

O termo "arila" refere-se a um sistema de anéis aromáticos monocíclicos de seis carbonos, bicíclicos de dez carbonos, tricíclicos de catorze carbonos, sendo que cada anel pode ter de um a quatro substituintes. Os exemplos de grupos arila incluem, entre outros, naftila, fenila, e antracenila.

O termo "cicloalquila" refere-se a um grupo de hidrocarbonetos saturados e parcialmente insaturado cíclico que tem de três a doze carbonos. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem, entre outros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, ciclohexenila, cicloheptila, e ciclooctila.

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anéis de cinco a oito membros aromáticos monocíclicos, de oito a doze membros bicíclicos, ou de onze a catorze membros tricíclicos que tem um ou mais heteroátomos (tais como O, N ou S). Os exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, furila, imidazolila, benzimidazolila, pirimidinila, tienila, quinolinila, indolila e tiazolila. O termo "heteroaralquila"

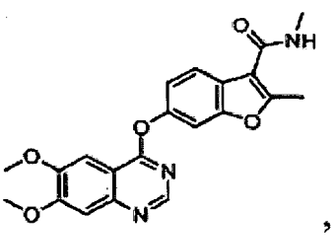
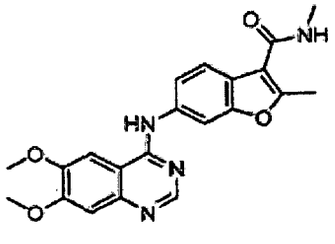
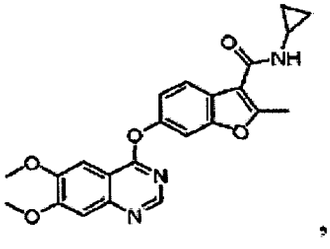
refere-se a um grupo alquila substituído por um grupo heteroarila.

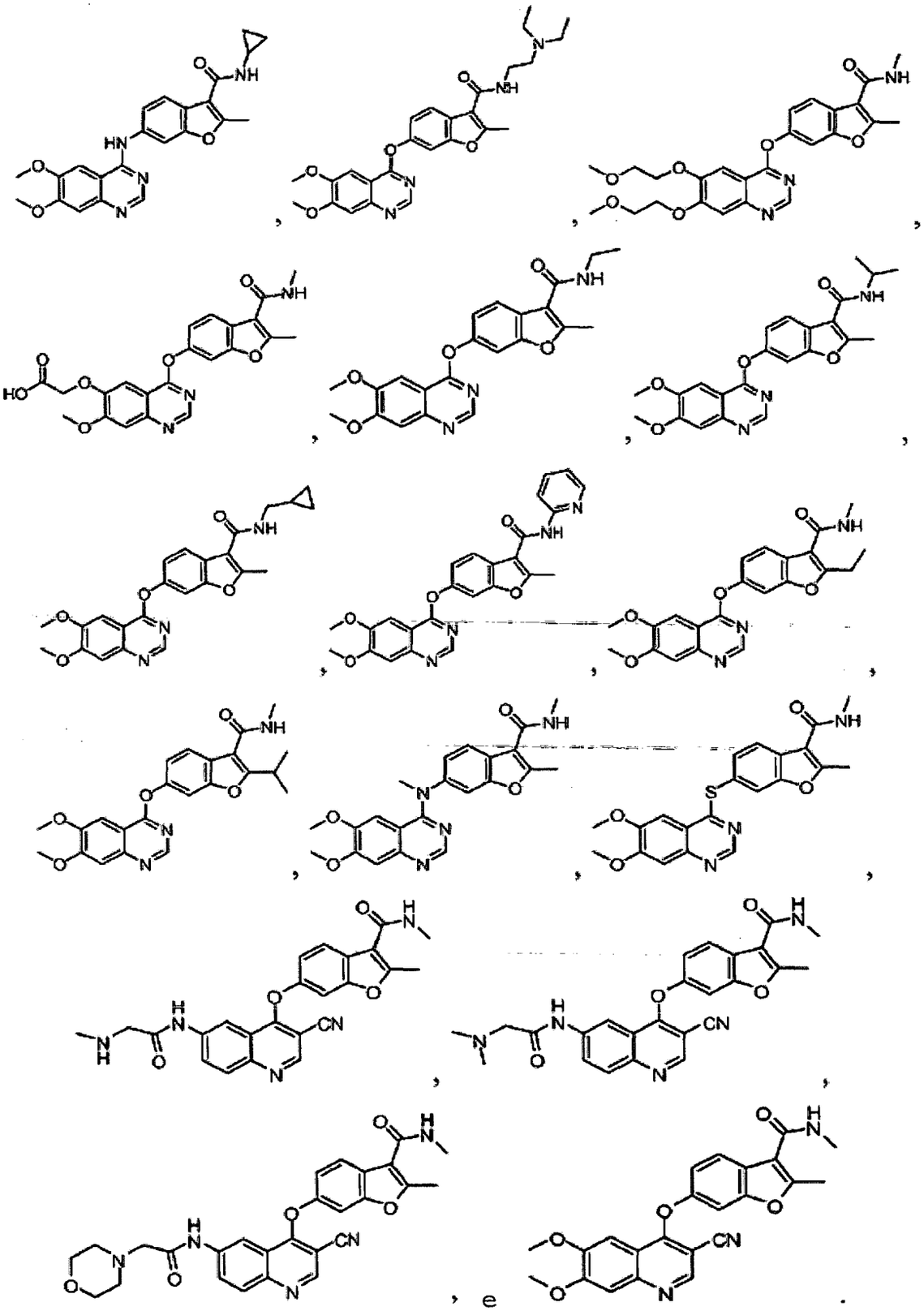
O termo "heterocicloalquila" refere-se a um sistema de anéis de três a oito membros não-aromáticos monocíclicos, de oito a doze membros bicíclicos, ou de onze a catorze membros tricíclicos que tem um ou mais heteroátomos (como O, N ou S). Os exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, entre outros, piperazinila, pirrolidinila, dioxanila morfolinila, e tetrahidrofuranila. Heterocicloalquila pode ser um anel de sacarídeo, por exemplo, glucosila.

Alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, e alcóxi aqui mencionados incluem ambas as porções substituídas e não substituídas. Exemplos de substituintes incluem, entre outros, halo, hidróxi, amino, ciano, nitro, mercapto, alcoxicarbonila, amido, carbóxi, alcanosulfonila, alquilacarbonila, carbamido, carbamila, carboxila, tioureido, tiocianato, sulfonamido, alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, na qual alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila podem ainda ser substituídos.

Os compostos de quinazolina descritos acima incluem seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, e pró-drogas, se aplicável.

Os exemplos dos compostos da presente invenção são mostrados abaixo:



, e .

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de inibição da angiogênese mediante a administração a

um indivíduo com necessidade da mesma de uma quantidade eficaz de um composto de quinazolina de fórmula (I), conforme descrito acima.

Ainda outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento de um distúrbio relacionado à angiogênese (por exemplo, câncer, degeneração macular relacionada à idade ou distúrbio inflamatório crônico). O método inclui a administração a um indivíduo que tem um distúrbio relacionado à angiogênese de uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de quinazolina da presente invenção. Os exemplos de câncer incluem, entre outros, o câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de estômago, câncer renal, câncer de fígado, câncer cerebral, câncer nos ossos e leucemia. Os exemplos de distúrbios inflamatórios crônicos incluem, entre outros, distúrbios inflamatórios intestinais (tais como a doença de Crohn e colite ulcerosa), artrite reumatóide, lúpus, psoríase e diabetes mellitus.

No âmbito da presente invenção, também estão compreendidos (1) uma composição contendo um ou mais dos compostos de quinazolina descritos acima e um veículo farmaceuticamente aceitável para uso no tratamento de um distúrbio relacionado à angiogênese (por exemplo, o câncer ou degeneração macular relacionada à idade, ou distúrbio inflamatório crônico) e (2) o uso de um ou mais dos compostos de quinazolina para a fabricação de um medicamento para tratar o distúrbio.

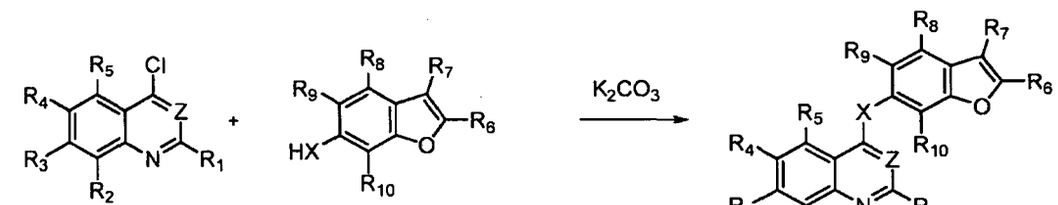
Os detalhes de uma ou mais realizações da invenção são definidos na descrição abaixo. Outras características, objetos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os compostos de quinazolina da presente invenção

podem ser sintetizados a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente por meio de métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, conforme mostrado no esquema 1 abaixo, pode-se acoplar um derivado de 4-cloro-quinazolina adequado com um composto de benzofurano para obter um composto da presente invenção.

Esquema 1



Z é N ou C-CN X é O, S, NH, ou NCH_3

O composto assim obtido pode ser ainda modificado em suas posições periféricas para prover outros compostos da presente invenção.

As transformações químicas sintéticas úteis na síntese de compostos de quinazolina desejáveis são descritas, por exemplo, em R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley e Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons (1994); e L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons (1995) e edições posteriores.

Antes de serem utilizados, os compostos podem ser purificados através de cromatografia em coluna, cromatografia líquida de alto desempenho, cristalização, ou outros métodos adequados.

Os compostos de quinazolina da presente invenção, ao entrar em contato com o RDQ, inibem a atividade deste receptor. Uma quantidade eficaz de um ou mais destes compostos pode ser utilizada, portanto, para inibir a

angiogênese e tratar um indivíduo que tem um distúrbio relacionado à angiogênese.

O termo "uma quantidade eficaz" refere-se à quantidade de um composto de quinazolina que é necessária para conferir o efeito pretendido no indivíduo. As quantidades eficazes podem variar, conforme reconhecido pelos elementos versados na técnica, dependendo da via de administração, do uso de excipiente, e da possibilidade de co-uso com outros agentes. O termo "tratamento" refere-se à administração de um ou mais dos compostos de quinazolina acima descritos a um indivíduo que tem um distúrbio relacionado à angiogênese, ou que tem um sintoma do distúrbio, ou que tem uma predisposição para o distúrbio, com a finalidade de curar, remediar, aliviar, mitigar, alterar, corrigir, melhorar, ou afetar o distúrbio, os sintomas do distúrbio, ou a predisposição para o distúrbio.

Para praticar este método, uma composição que tem um ou mais dos compostos de quinazolina da presente invenção pode ser administrada por via oral, parenteral, por spray de inalação ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral", tal como aqui utilizado, inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intradérmica, endovenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, intralesional e intracraniana.

Uma composição oral pode ser qualquer forma de dosagem oral aceitável, incluindo entre outros, tabletes, cápsulas, emulsões e suspensões aquosas, dispersões e soluções. Os veículos comumente utilizados para tabletes incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, também são normalmente adicionados aos tabletes. Para a administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho

seco. Quando as suspensões aquosas ou emulsões são administradas por via oral, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agentes emulsificantes ou de suspensão. Se desejado, certos agentes edulcorantes, aromatizantes ou corantes podem ser adicionados.

Uma composição injetável estéril (por exemplo, suspensão aquosa, ou oleaginosa) pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na técnica utilizando agentes de dispersão ou umectantes adequados (como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente ou solvente não-tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão o manitol, a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis, fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão (por exemplo, mono- ou di-glicerídeos sintéticos). Os ácidos graxos, tais como o ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, assim como os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como o óleo de oliva ou o óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões de óleo também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, ou carboximetilcelulose ou agentes dispersantes similares.

Uma composição de inalação pode ser preparada de acordo com técnicas conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e pode ser preparada como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes de

dispersão ou de solubilização conhecidos na técnica.

Uma composição tópica pode ser formulada em forma de óleo, creme, loção, pomada e semelhantes. Os veículos apropriados para a composição incluem óleos vegetais ou minerais, petrolato branco (vaselina branca), gorduras ou óleos de cadeia ramificada, gorduras animais e alcoóis de alto peso molecular (superior a C12). Os veículos preferidos são aqueles em que o ingrediente ativo é solúvel. Emulsificantes, estabilizantes, umectantes e antioxidantes também podem ser incluídos, bem como agentes de transmissão de cor ou fragrância, se desejado. Além disso, intensificadores de penetração transdérmica podem ser empregados nestas formulações tópicas. Exemplos de tais intensificadores podem ser encontrados nas Patentes Norte-americanas 3.989.816 e 4.444.762. Os cremes são, de preferência, formulados a partir de uma mistura de óleo mineral, cera de abelha auto-emulsificante e água, na qual a mistura do ingrediente ativo dissolvido em uma pequena quantidade de um óleo, como óleo de amêndoa, é misturada. Um exemplo de um creme é aquele que inclui aproximadamente 40 partes de água, aproximadamente 20 partes de cera, aproximadamente 40 partes de óleo mineral e aproximadamente 1 parte de óleo de amêndoa. As pomadas podem ser formuladas através da mistura de uma solução do ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como o óleo de amêndoa, com parafina quente e macia e permitindo que a mistura esfrie. Um exemplo de tal pomada é aquela que inclui aproximadamente 30% em peso de amêndoa e aproximadamente 70% em peso de parafina branca e macia.

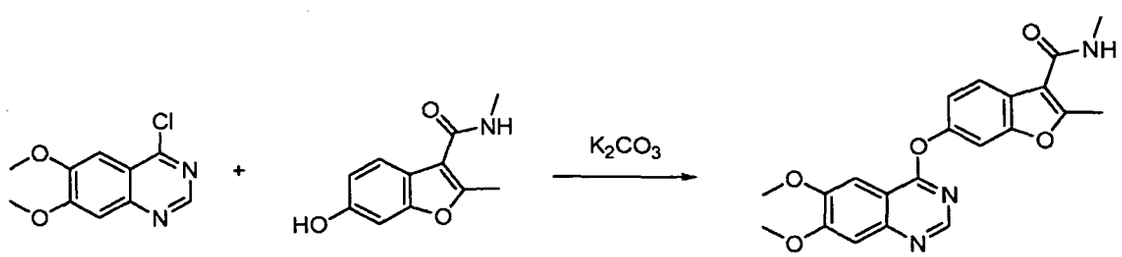
Um veículo em uma composição farmacêutica deve ser "aceitável" no sentido de que ele seja compatível com os ingredientes ativos da formulação (e, de preferência, capaz de estabilizar os mesmos) e não prejudicial ao indivíduo a

ser tratado. Por exemplo, os agentes de solubilização, tais como ciclodextrinas (que formam complexos específicos, mais solúveis com um ou mais dos compostos ativos de quinazolina do extrato), podem ser utilizados como excipientes farmacêuticos para a entrega dos ingredientes ativos. Os exemplos de outros veículos incluem o dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, celulose, lauril sulfato de sódio, e D&C Yellow # 10.

Ensaios *in vitro* apropriados podem ser utilizados para avaliar preliminarmente a eficácia dos compostos de quinazolina acima descritos na inibição da atividade de RDQ ou inibição da atividade de FCEV. Os compostos podem ainda ser examinados para a sua eficácia no tratamento de um distúrbio relacionado com a angiogênese por ensaios *in vivo*. Por exemplo, os compostos podem ser administrados a um animal (por exemplo, um modelo de rato) que tem câncer e seus efeitos terapêuticos são, então, avaliados. Com base nos resultados, uma faixa de dosagem adequada e a via de administração também podem ser determinadas.

Sem elaboração adicional, acredita-se que a descrição acima capacitou devidamente a presente invenção. Os seguintes exemplos específicos são, portanto, para serem interpretados como meramente exemplificativos e não limitantes do restante da divulgação de qualquer maneira.

Exemplo 1: Síntese de 6-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-ilóxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida:



A uma solução de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1 equivalente) em 2 ml de CH_3CN foram adicionados 6-hidroxi-

N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida (1 equivalente) e K_2CO_3 (1,5 equivalente). A mistura foi refluxada sob agitação por dez horas. Depois de o solvente ser evaporado, o resíduo foi lavado com água, secado sobre $MgSO_4$, filtrado, concentrado, e purificado por meio de cromatografia em coluna para produzir o composto título em um rendimento de 85%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,49 (s, 3H), 2,81 (d, J = 8,4 Hz, 3H,10), 3,97 (s,3H), 3,98 (s, 3H), 7,24 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,52 (s, 1H).

MS(*m/e*): 394,1 (M+ 1).

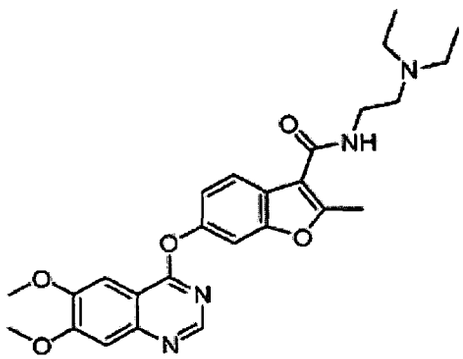
Exemplo 2: Síntese de 6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-N,2- dimetilbenzofuran-3-carboxamida

Este composto foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 2,83 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (s,3H), 7,20 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8.4, 2,0 HZ, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 HZ,1H), 7,89 (s, 2H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

MS(*m/e*): 393,15 (M+1).

Exemplo 3: Síntese de N-(2-(dietilamino)etil)-6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilóxi)-2-metilbenzofuran-3-carboxamida

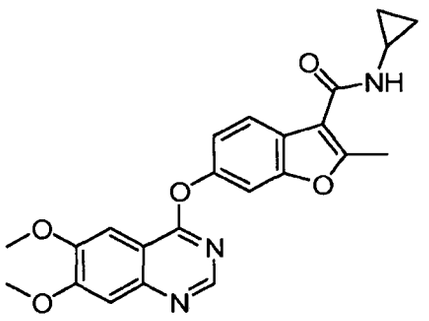


Este composto foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,54 (s, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,84-7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,64-2,51 (m, 8H), 1,02 (bs, 6H).

MS (*m/e*): 479,5 (M+1).

Exemplo 4: Síntese de N-ciclopropil-6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilóxi)-2-metilbenzofuran-3-carboxamida

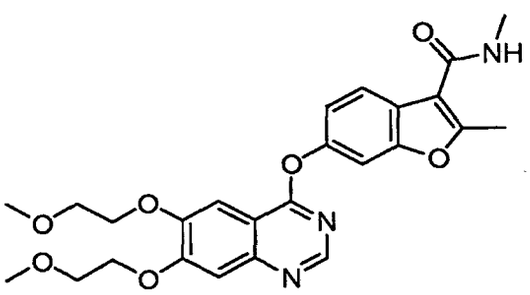


Este composto foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4,00((d, J = 2,8 Hz, 6H), 2,88 (bs, 1H), 2,61 (s, 3H), 0,74-0,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,63 (bs, 2H).

MS (*m/e*): 420.4 (M+1).

Exemplo 5: Síntese de 6-(6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-ilóxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida



Este composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1. MS(m/e): 482,2 (M+1).

Exemplo 6: Inibição da Atividade da quinase de RDQ

A inibição da atividade da quinase de RDQ por compostos de teste foi avaliada utilizando um kit de ensaio de Peptídeo Z'-LYTE™ Tyr1 (Invitrogen, Carlsbad, CA, U.S.A., Cat. PV3190). O ensaio foi realizado de acordo com os procedimentos recomendados pelo fabricante.

Resumidamente, cada composto de teste em DMSO (10 mM) foi diluído a 1:4 com água destilada contendo 8% DMSO. A solução foi colocada em um poço de teste e três poços de controle (C1, C2 e C3) a 2,5 µl/cavidade em uma placa preta de 384 cavidades (Thermo labsystems, Cambridge, Reino Unido, Catálogo 7805). O peptídeo Tir1 Z'-LYTE™, um substrato de peptídeo de marcação dupla coumarina-fluoresceína, foi misturado com um domínio catalítico de RDQ (Invitrogen, Cat. PV3660). 5 µl da mistura de quinase/peptídeo foram adicionados a cada uma das cavidades de teste, C1 e C2, mas não C3 (concentração final: 0.3 µg/ml de quinase, 2 µM de peptídeo). 5 µl do peptídeo Tir1 de fósforo foram adicionados à cavidade C3. 2,5 µl de 40 µM ATP foram adicionados ao teste e à cavidade C2 e 2,5 µl de 1,33 x tampão de quinase (1 x tampão: 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Brij-35, 5 mM $MgCl_2$, 5 mM $MnCl_2$, e 1 mM EGTA) foram adicionados às cavidades C1 e C3. A placa foi brevemente girada a 1.000 rpm para permitir que as soluções fossem bem misturadas no fundo das cavidades e em seguida lacrada e agitada a 250 rpm e 25°C por uma hora.

Um reagente de desenvolvimento foi diluído a 1:128 seguindo as instruções apresentadas pelo fabricante. 5 µl do reagente de desenvolvimento diluído foram adicionados a cada cavidade. A placa foi girada a 1.000 rpm para permitir que as soluções fossem bem misturadas no fundo das cavidades, e em seguida lacrada e agitada a 250 rpm e 25°C por uma hora.

5 µl de um reagente paralisador foram adicionados a cada cavidade. A placa foi girada a 1.000 rpm e em seguida

lacrada a 250 rpm e 25°C por dois minutos. A emissão de fluoresceína da solução em cada poço foi medida por um leitor de micro-placa Victor TM3 a excitação 400 nm/emissão 445 nm e 520 nm. As porcentagens da taxa de emissão e fosforilação ("Phos.") foram calculadas pelas seguintes equações:

Taxa de Emissão = Emissão de Coumarina (445 nm) / Emissão de fluoresceína (520 nm)

% de Fosforilação = 1 - (Taxa de Emissão x $F_{100\%}$) - $C_{100\%}$ / ($C_{0\%}$ - $C_{100\%}$) + [Taxa de Emissão x (F100% - F0%)]

onde $C_{100\%}$ = Sinal de emissão de Coumarina média de 100% Controle de Phos.

$C_{0\%}$ = Sinal de emissão de Coumarina média de 0% Controle de Phos.

$F_{100\%}$ = Sinal de emissão de fluoresceína média de 100% Controle de Phos.

$F_{0\%}$ = Sinal de emissão de fluoresceína média de 0% Controle de Phos.

A razão de inibição foi calculada tal como segue:

% de Inibição = (Phos. no poço C2 - Phos. no poço de teste) / (Phos. no poço C2) x 100%

Os valores de IC_{50} (concentração necessária para inibir a atividade da quinase de RDQ em 50%) foram calculados com base nas razões de inibição assim obtidas.

O resultado mostrou que os Compostos 1 a 5 inibiram a atividade de RDQ. Os compostos testados tiveram valores IC_{50} variando de 0,001 a 10 μM.

OUTRAS REALIZAÇÕES

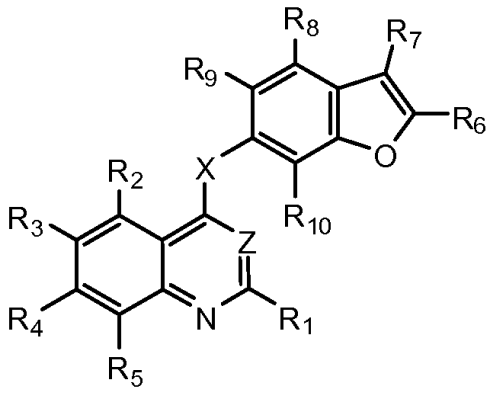
Todas as características apresentadas neste relatório descritivo podem ser combinadas em qualquer combinação. Cada característica apresentada neste relatório descritivo pode ser substituída por uma característica alternativa servindo para a mesma finalidade, equivalente ou similar. Dessa maneira, salvo em uma disposição expressa em

contrário, cada característica divulgada é apenas um exemplo de uma série genérica de características equivalentes ou similares.

A partir da descrição acima, um elemento versado na técnica pode facilmente verificar as características essenciais da presente invenção, e sem se desviar do espírito e âmbito da mesma, pode fazer várias alterações e modificações na invenção para adaptar a mesma a vários usos e condições. Por exemplo, compostos estruturalmente análogos aos compostos da presente invenção podem ser produzidos e utilizados para a prática da presente invenção. Dessa maneira, outras realizações também estão dentro das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por apresentar a seguinte fórmula:



em que que:

cada um de R_1, R_2, R_5, R_8, R_9 e R_{10}, independentemente, é H, halo, amino, hidróxi, alquila contendo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenila contendo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinila contendo de 2 a 10 átomos de carbono, arila monocíclica de 6 carbonos, bicíclica de 10 carbonos ou tricíclica de 14 carbonos, cicloalquila contendo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquila monocíclica de 3 a 8 membros, bicíclica de 8 a 12 membros ou tricíclica de 11 a 14 membros, heteroarila monocíclica de 5 a 8 membros, bicíclica de 8 a 12 membros ou tricíclica de 11 a 14 membros, alcóxi, alquiltio, alquilacarbonila, carbóxi, alcoxicarbonila, aminocarbonila ou aminosulfonila;

em que cada um de R_3 e R_4 é alcoxi;

R_6 é alquila;

R_7 é $-C(O)NR_aR_b$, cada um de R_a e R_b, independentemente, sendo H, alquila, alquenila, aquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila ou R_a e R_b, junto com o átomo

de nitrogênio ao qual estão ligados, representam um anel de 3 a 8 membros contendo 1 a 3 heteroátomos;

X é O; e

Z é N ou C-CN,

em que cada um de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila e alcóxi incluem porções substituídas e não substituídas, em que os substituintes são escolhidos de halo, hidroxila, amino, ciano, nitro, mercapto, alcoxicarbonila, amida, carbóxi, alcanossulfonila, alquilcarbonila, carbamida, carbamila, carboxila, tioureido, tiocianato, sulfonamida, alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cada um dentre alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila e alcóxi ser não substituídos.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por cada um de R_a e R_b, independentemente, ser H, alquila ou cicloalquila.

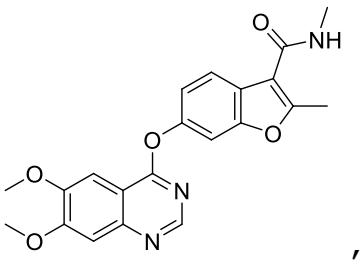
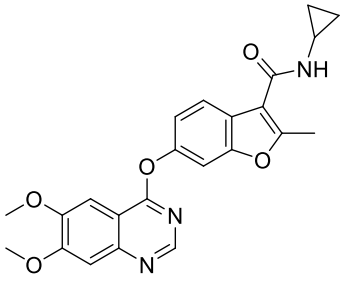
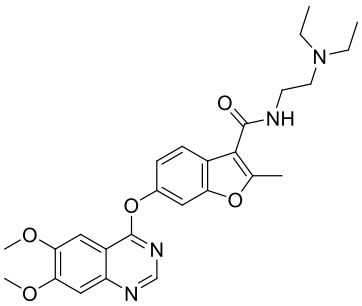
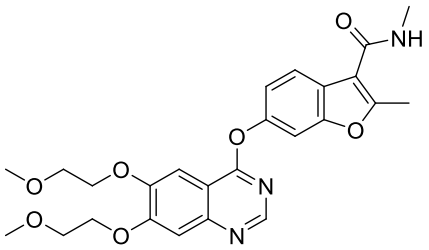
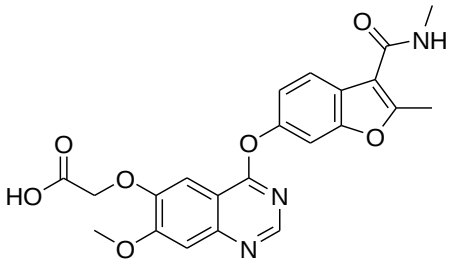
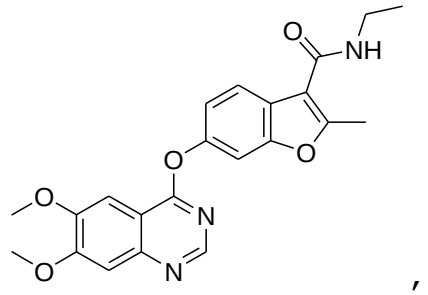
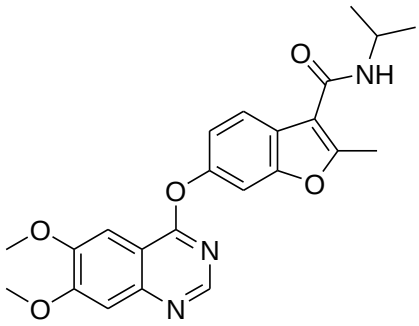
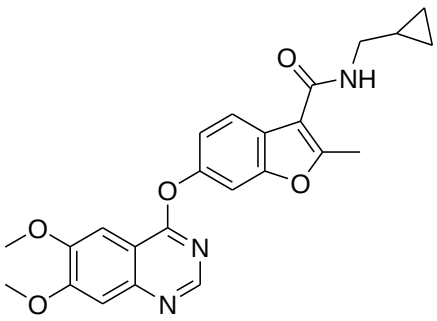
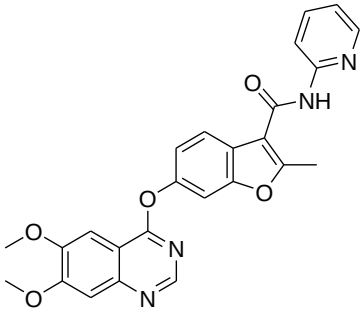
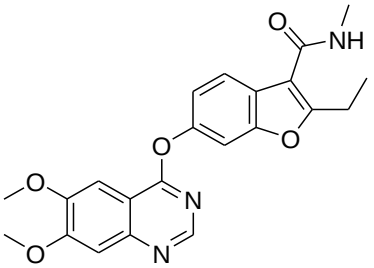
4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_6 ser metila.

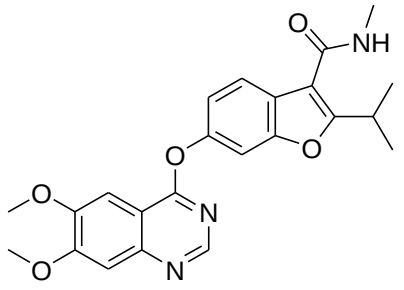
5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R_a ser H e R_b ser metila.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por cada um de R_3 e R_4 ser metóxi.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Z ser N.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, ou



.

9. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser para uso no tratamento de um distúrbio relacionado à angiogênese.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo distúrbio relacionado à angiogênese ser câncer, degeneração macular relacionada à idade ou distúrbio inflamatório crônico.