

(22) Data de pedido: **2003.04.04**

(30) Prioridade(s): **2002.04.05 US 116117**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.01.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.11.24**
002/2011

(73) Titular(es):

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC.
4560 HORTON STREET, EMERYVILLE,
CALIFORNIA 94608

US

(72) Inventor(es):

PAUL A. RENHOWE

CARLA HEISE

CLARKE TAYLOR

ELISA JAZAN

SABINA PECCHI

US

US

US

US

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE QUINOLINONA EM COMBINAÇÃO COM 5-FU OU CPT-11 PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO CÂNCRO**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS ORGÂNICOS DE FÓRMULAS (I) E (II) EM QUE AS VARIÁVEIS TÊM OS VALORES AQUI DESCRITOS. OS MEDICAMENTOS INCLUEM UM FÁRMACO ANTICANCERÍGENO SELECIONADO DE 5-FU OU CPT-11 E UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU FÓRMULA (II), UM TAUTÓMERO DO COMPOSTO, UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO TAUTÓMERO NO TRATAMENTO EM CONJUNTO COM UM FÁRMACO ANTI-CANCERÍGENO SELECIONADOS 5-FU OU CPT-11. OS MEDICAMENTOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE CÂNCRO. É TAMBÉM PROPORCIONADA A UTILIZAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU FÓRMULA (II), UM TAUTÓMERO DO COMPOSTO, UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO TAUTÓMERO NO TRATAMENTO DE CÂNCRO EM CONJUNTO COM UM FÁRMACO ANTICANCERÍGENO SELECIONADO DE 5-FU OU CPT-11.

RESUMO**"DERIVADOS DE QUINOLINONA EM COMBINAÇÃO COM 5-FU OU CPT-11
PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO CÂNCRO"**

São proporcionados compostos orgânicos de fórmulas (I) e (II) em que as variáveis têm os valores aqui descritos. Os medicamentos incluem um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11 e um composto de fórmula (I) ou fórmula (II), um tautómero do composto, um sal farmacologicamente aceitável do composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do tautómero no tratamento em conjunto com um fármaco anti-cancerígeno seleccionados 5-FU ou CPT-11. Os medicamentos podem ser utilizados no tratamento de cancro. É também proporcionada a utilização de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II), um tautómero do composto, um sal farmacologicamente aceitável do composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do tautómero no tratamento de cancro em conjunto com um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE QUINOLINONA EM COMBINAÇÃO COM 5-FU OU CPT-11 PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO CÂNCRO"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se genericamente a utilizações para tratamento de doenças caracterizadas por angiogénese, incluindo o cancro. Mais especificamente, a invenção aqui descrita refere-se a utilizações para tratamento de doenças caracterizadas por actividade de tirosinas quinases receptoras do factor de crescimento endotelial vascular. A presente invenção proporciona inibidores de moléculas pequenas de tirosinas quinases receptoras do factor de crescimento endotelial vascular, formulações farmacêuticas contendo esses inibidores, utilizações no fabrico de um medicamento para o tratamento de doentes com essas formulações farmacêuticas, e métodos de preparação de tais formulações farmacêuticas e inibidores.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os capilares atingem quase todos os tecidos do corpo humano e fornecem os tecidos com oxigénio e nutrientes, bem como removem produtos de metabolização. Em condições típicas, as células endoteliais que revestem os

capilares não se dividem, e capilares portanto normalmente não aumentam em número ou tamanho de um ser humano adulto. Em certas condições normais, contudo, como quando um tecido é danificada, ou durante certas partes do ciclo menstrual, os capilares começam a proliferar rapidamente. Este processo de formação de novos capilares a partir de vasos sanguíneos pré-existentes é conhecido como angiogénese ou neovascularização. Ver Folkman, J. *Scientific American* 275, 150-154 (1996). A angiogénese durante a cicatrização de feridas é um exemplo de neovascularização patofisiológica durante a vida adulta. Durante a cicatrização de feridas, os capilares adicionais proporcionar um fornecimento de oxigénio e nutrientes, promovem o tecido de granulação, e auxiliam na remoção de resíduos. Depois de terminado o processo de cicatrização, os capilares normalmente regridem. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors", Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

A angiogénese também desempenha um papel importante no crescimento de células de cancro. É conhecido que, uma vez que um ninho de células cancerígenas atinge um determinado tamanho, cerca de 1 a 2 mm de diâmetro, as células cancerígenas têm de desenvolver um fornecimento de sangue para que o tumor cresça mais uma vez que a difusão não vai ser suficiente para fornecer às células cancerígenas uma quantidade suficiente de oxigénio e nutrientes.

Assim, é de esperar que a inibição da angiogénese faça parar o crescimento de células cancerígenas.

As tirosina quinases receptoras (RTK) são polipeptídeos transmembranares que regulam o desenvolvimento do crescimento e diferenciação celulares, remodelação e a regeneração de tecidos adultos. Mustonen, T. et al., *J. Cell Biology* 129,895-898 (1995); Van Der Geer, P. et al. *Ann. Rev. Cell Biol.* 10, 251-337 (1994). Os ligandos polipeptídicos conhecidos como factores de crescimento ou citocinas são conhecidos por activar as RTK. A sinalização de RTK envolve a ligação ao ligando e um desvio na conformação no domínio externo do receptor resultando na sua dimerização. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors", Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al., *Cell* 61, 203-212 (1990). A ligação do ligando à RTK resulta numa trans-fosforilação do receptor em resíduos específicos de tirosina e a subsequente activação dos domínios catalíticos para a fosforilação de substratos citoplasmáticos.

Duas subfamílias de RTK são específicas para o endotélio vascular. Estas incluem a subfamília do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a subfamília do receptor de TIE. As RTK da Classe III incluem VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Shibuya, M. et al., *Oncogene* 5, 519-525 (1990); Terman, B. et al., *Oncogene* 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., *Cancer Res.* 52, 746-748 (1992).

Os membros da subfamília VEGF foram descritos como sendo capazes de induzir permeabilidade vascular e proliferação de células endoteliais e ainda identificados como um indutor principal da angiogénese e vasculogénese. Ferrara, N. et al., *Endocrinol. Rev.* 18, 4-25 (1997). Sabe-se que o VEGF se liga especificamente às RTK incluindo VEGFR-1 e VEGFR-2. DeVries, C. et al., *Science* 255, 989-991 (1992); Quinn, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 7533-7537 (1993). O VEGF estimula a migração e proliferação de células endoteliais e induz a angiogénese tanto *in vitro* como *in vivo*. Connolly, D. et al., *J. Biol. Chem.* 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. et al., *J. Clin. Invest.* 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. et al., *Endocrino. Rew.* 18, 4-25 (1997); Leung, D. et al., *Science* 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. et al., *EMBO J.* 8, 3801-3806 (1989).

Uma vez se sabe que a angiogénese é de importância crítica para o crescimento do cancro e para ser controlada por VEGF e VEGF-RTK, têm sido feitos esforços consideráveis para desenvolver terapêuticas que são antagonistas de VEGF-RTK para desse modo inibir ou retardar a angiogénese e, espera-se, interferir ou parar a proliferação de tumores.

Uma grande variedade de compostos químicos e composições têm sido descritos como possuindo actividade contra uma ou mais das VEGF-RTK. Exemplos incluem derivados de quinolina tal como descrito no documento WO 98/13350,

derivados de aminonicotinamida (ver, e.g., WO 01/55114), compostos anti-sentido (ver, e.g., WO 01/52904), peptidomiméticos (ver, e.g., WO 01/52875), derivados de quina-zolina (ver, e.g., patente U.S. N° 6258951), anticorpos monoclonais (ver, e.g., EP 1086705 A1), vários 5,10,15,20-tetraaril-porfirinas e 5,10,15-triaril-corroles (ver, e.g., WO 00/27379), derivados de ácidos heterociclo alcanossulfônicos e alcano carboxílicos (ver, e.g., DE19841985), derivados de oxindolilquinazolina (ver, e.g., WO 99/10349), derivados de 1,4-diazaantracina (ver, e.g., Patente U.S. N° 5763441), e derivados de cinolina (ver, e.g., WO 97/34876), e vários compostos de indazole (ver, e.g., WO 01/02369 e WO 01/53268).

Vários compostos substituídos com indolilo foram recentemente descritos no WO 01/29025, WO 01/62251 e WO 01/62252, e vários compostos de benzimidazolilo foram recentemente descritos no WO 01/28993. Estes compostos são alegadamente capazes de inibir, modular, e/ou regular a transdução de sinal de tirosinas quinases tanto do tipo receptor e como não receptor. Alguns dos compostos descritos contêm um fragmento de quinolona ligado ao grupo indolilo ou benzimidazolilo.

A síntese de derivados de 4-hidroxi quinolona e 4-hidroxi quinolina está descrita num grande número de referências. Por exemplo, Ukrainets et al. descreveram a síntese de 3-(benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina. Ukrainets, I. et al., *Tet. Lett.* 42, 7747-

7748 (1995); Ukrainets, I. et al., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 2, 239-241 (1992). Ukrainets também descreveu a síntese, actividade anticonvulsivante e anti-tiróidea de outras 4-hidroxi quinolonas e análogos tais como 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolil)-4-hidroxi-quinolina. Ukrainets, I., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., *Chem. Heterocyclic Comp.*, 33, 600-604 (1997).

A síntese de vários derivados de quinolina está descrita no documento WO 97/48694. Estes compostos são descritos como sendo capazes de se ligar a receptores de hormonas nucleares e sendo úteis para a estimulação da proliferação dos osteoblastos e o crescimento ósseo. Os compostos são também descritos como sendo úteis no tratamento ou prevenção de doenças associadas às famílias de receptores de hormonas nucleares.

Vários derivados de quinolina em que o anel de benzeno da quinolona está substituído com um grupo enxofre estão descritos no documento WO 92/18483. Estes compostos estão descritos como sendo úteis em formulações farmacêuticas e como medicamentos.

Derivados de quinolona e cumarina foram descritos como tendo utilização numa variedade de aplicações não relacionadas com medicina e formulações farmacêuticas. As referências que descrevem a preparação de derivados de

quinolona para utilização em composições fotopolimerizáveis ou pelas propriedades luminescentes incluem: patente U.S. N° 5801212 concedida a Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; e DE 23 63 459.

Os documentos WO 0222598, US 2002107392 e US 2003028018 descrevem derivados de quinolinona, formulações farmacêuticas e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O documento WO 0222598 também descreve a utilização de derivados de quinolina com fármacos anticancerígenos. Afirma-se que os compostos descritos nestes documentos são úteis no tratamento de doenças caracterizadas por angiogénese incluindo cancro. Mais especificamente, afirma-se que os compostos são úteis no tratamento de doenças caracterizadas por actividade de tirosinas quinases receptoras do factor de crescimento do endotélio vascular.

O documento W00071129 descreve compostos de pirrolotriazina que inibem a actividade de tirosina quinase de receptores de factores de crescimento tais como VEGFR-2, FGFR-1-, PDGFR, HER-1, HER-2-, tornando-os assim úteis como agentes anticancerígenos. Afirma-se que os compostos são úteis para tratamento de outras doenças associadas às vias de transdução de sinais que operam através de receptores de factores do crescimento.

O documento US 2002103230 descreve compostos heterocíclicos, formulações farmacêuticas e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Afirma-se que os compostos

são úteis no tratamento de doenças caracterizadas por angiogénese, incluindo cancro. Mais especificamente, afirma-se que os compostos são úteis no tratamento de doenças caracterizadas por actividade de tirosinas quinases receptoras do factor de crescimento do endotélio vascular.

Apesar da exploração de uma variedade de químicas para proporcionar terapêuticas com antagonistas de VEGF-RTK, existe uma necessidade continuada de compostos que inibam a proliferação de capilares, inibam o crescimento de tumores e/ou inibam tirosina quinase receptora do factor de crescimento do endotélio vascular e formulações farmacêuticas que contenham esses compostos. Também há necessidade de métodos para administrar esses compostos e formulações farmacêuticas a doentes deles necessitados.

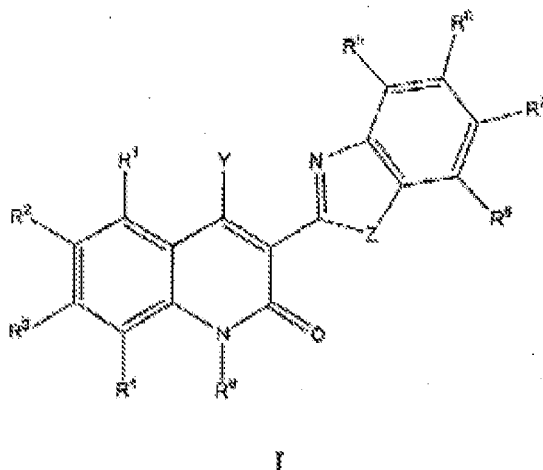
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos, formulações farmacêuticas incluindo os compostos, e utilização no fabrico de um medicamento para tratamento de doentes com as formulações farmacêuticas e os compostos.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero no fabrico de um medicamento para tratamento de cancro em conjunto com um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11. O composto de fórmula I pode ser seleccionado dos seguintes.

A invenção também proporciona medicamentos que incluem um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero e um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11. A invenção proporciona ainda a utilização desses medicamentos. O composto de fórmula I pode ser seleccionado dos seguintes.

A presente invenção proporciona um grupo de compostos que tem a estrutura I. A invenção também proporciona os tautómeros dos compostos, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos tautómeros. A estrutura I tem a fórmula seguinte:



em que, no grupo de compostos:

Y é seleccionado do grupo que consiste em -OH, -SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo substituídos e não

substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos;

Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S e grupos NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos -NR¹⁶R¹⁷, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo, substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo subs-

tituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoal-

quilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R⁹ e R¹⁴ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, -NH₂, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino substituídos e não substituídos, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo e grupos -C(=O)-arilo;

R¹⁰ é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo),

grupos $-C(=O)N(\text{heterociclilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{hetero-ciclilo})$ e grupos $-C(=O)N(\text{aril})(\text{heterociclilo})$;

R^{11} é seleccionado do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, e grupos arilo substituídos e não substituídos;

R^{12} é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R^{13} é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não

substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ alquilo, grupos $-C(O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(aril), grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-c(=O)-O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R¹⁵ e R¹⁹ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(arilo), grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos aril-

aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclílaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclílaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)-(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclíloxialquilo substituídos e não substituídos;

R¹⁶ e R²⁰ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹⁷ e R²¹ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)-NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)-(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos heterociclílalquilo substituídos e não substituídos,

grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ -(heterociclilo), grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ -(aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{18} , R^{23} , R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH$ (alquilo), grupos $-NH$ (arilo), grupos $-N$ (alquilo)₂, grupos $-N$ (arilo)₂, grupos $-N$ (alquil)(arilo), grupos $-NH$ (heterociclilo), grupos $-N$ (heterociclil)(alquilo), grupos $-N$ (heterociclil)(arilo), grupos $-N$ (heterociclilo)₂, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, $-OH$, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-NHOH$, grupos $-N$ (alquil)OH, grupos $-N$ (aril)OH, grupos $-N$ (alquil)O-alquilo,

grupos -N(aril)O-alquilo, grupos -N(alquil)O-arilo e grupos -N(aril)O-arilo; e

R²² é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

e ainda em que pelo menos um de R⁵, R⁶, R⁷ ou R⁸ é seleccionado do grupo que consiste em grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo saturados substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos -OR¹⁹ em que R¹⁹ é seleccionado do grupo que consiste em grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH-

(alquilo), grupos $-C(=O)NH(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{21} é seleccionado do grupo que consiste em grupos em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-\text{arilo}$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(\text{alquilo})$, grupos $-C(=O)-NH(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)O-\text{alquilo}$, grupos $-C(=O)O-\text{arilo}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos

tuídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; e grupos $-C(=O)R^{25}$ grupos em que R^{25} é seleccionado do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

A invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero no fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro, em que o medicamento é para administração com um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11, em que

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-OH$, $-SH$, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$,

grupos $-NR^{12}R^{13}$, $-CN$, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos;

Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S e grupos NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos

alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos,

grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^9 e R^{14} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, $-NH_2$, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino substituídos e não substituídos, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo e grupos $-C(=O)$ -arilo;

R^{10} é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ -(arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(arilo), $-NH_2$, grupos $-NH$ (alquilo),

grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquil)-(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)-(heterociclilo) e grupos -C(=O)N(aril)(heterociclilo);

R¹¹ é seleccionado do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos -N(alquil)(heterociclilo), e grupos arilo substituídos e não substituídos;

R¹² é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹³ é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substi-

tuídos e não substituídos, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-amino, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(aril), grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo), grupos $-C(=O)N$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)-(heterociclilo), grupos $-C(=O)N$ (aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{15} e R^{19} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(arilo), grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilamino-

alquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquil-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)-(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{16} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R^{17} e R^{21} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-$ alquilo, grupos $-C(=O)-$ arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH-$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)-

(arilo), grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, grupos heterocicliclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ -(heterociclilo), grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ -(aril)(heterociclilo), grupos heterocicliclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{18} , R^{23} , R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH$ (alquilo), grupos $-NH$ (arilo), grupos $-N$ (alquilo)₂, grupos $-N$ (arilo)₂, grupos $-N$ (alquil)(arilo), grupos $-NH$ (heterociclilo), grupos $-N$ (heterociclil)(alquilo), grupos $-N$ (heterociclil)(arilo), grupos $-N$ (heterociclilo)₂, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, $-OH$, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substi-

tuídos e não substituídos, -NHOH, grupos -N(alquil)OH, grupos -N(aril)OH, grupos -N(alquil)O-alquilo, grupos -N(aril)O-alquilo, grupos -N(alquil)O-arilo e grupos -N(aril)O-arilo; e

R²² é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

e ainda em que pelo menos um de R⁵, R⁶, R⁷ ou R⁸ é seleccionado do grupo que consiste em grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo saturados substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos -OR¹⁹ em que R¹⁹ é seleccionado do grupo que consiste em grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não

substituídos, grupos heterocicliclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(arilo)$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterocicliclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterocicliclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterocicliclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterocicliclilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{21} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterocicliclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)-NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(arilo)$, grupos $-C(=O)O-alquilo$, grupos $-C(=O)O-arilo$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não

substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclílaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclílalquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclíloxi-alquilo substituídos e não substituídos; e grupos $-C(=O)R^{25}$ grupos em que R^{25} é seleccionado do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterociclílo})$, grupos $-N(\text{heterociclílo})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterociclílo})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterociclílo})_2$, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos e grupos heterociclílo substituídos e não substituídos.

Noutro aspecto da invenção, Y é seleccionado do grupo que consiste em grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$ e grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos. Num aspecto adicional, Y é um grupo $-NR^{12}R^{13}$ e R^{12} e R^{13} são ambos H.

Noutro aspecto da invenção, Z é um grupo $-NR^{14}$. Num aspecto adicional da invenção, R^{14} é H.

Noutro aspecto da invenção, R^1 é seleccionado do grupo que consiste em -H, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalcoxi substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxi substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

Noutro aspecto da invenção, R^2 é seleccionado do grupo que consiste em H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilalcoxi substituídos e não substituídos.

Noutro aspecto da invenção, R^6 ou R^7 é um grupo alquilo.

Noutro aspecto da invenção, R^6 ou R^7 é um grupo $-OR^{19}$ e R^{19} é um grupo alquilo, um grupo arilo, um grupo heterociclilo, ou um grupo heterociclilalquilo.

Noutro aspecto da invenção, R^1 é F.

Noutro aspecto da invenção, R^9 é H.

Noutro aspecto da invenção, um de R^6 ou R^7 é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído.

Noutro aspecto da invenção, um de R^6 ou R^7 é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído compreendendo pelo menos um átomo de O ou N.

Noutro aspecto da invenção, um de R⁶ ou R⁷ é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído seleccionado de morfolina, piperazina, piperidina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pirrolidina, pirazole, pirrole, tiomorfolina, tiomorfolina em que o átomo de S do grupo tiomorfolino está ligado a um ou mais átomos de O, homopiperazina, benzimidazole, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazole, isoxazole, oxazole, isotiazole, tiazole, tiofeno, furano, pirano, tetra-hidrothiofeno, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, ou piridina.

Noutro aspecto da invenção, um de R⁶ ou R⁷ é uma piperazina substituída ou não substituída.

Noutro aspecto da invenção, o composto de fórmula I é 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, um seu sal farmaceuticamente aceitável, um seu tautómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero.

Outros objectos, características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da seguinte descrição pormenorizada.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novos compostos que actuam como antagonistas de tirosinas quinases recepto-

ras e, mais particularmente, como inibidores da função de bFGF e/ou VEGF-RTK. Os compostos aqui proporcionados podem ser formulados em formulações farmacêuticas que são úteis no tratamento de doentes com necessidade de um inibidor de VEGF-RTK, especialmente em formas de realização particulares, para proporcionar composições e métodos para reduzir a proliferação de capilares e no tratamento do cancro.

As seguintes abreviaturas e definições são utilizadas ao longo deste pedido:

"VEGF" é uma abreviatura que designa factor de crescimento do endotélio vascular.

"RTK" é uma abreviatura que designa tirosina quinase receptora.

"VEGF-RTK" é uma abreviatura que designa tirosina quinase receptora do factor de crescimento do endotélio vascular.

"Flt-1" é uma abreviatura que designa tirosina-quinase 1 semelhante a fms, também conhecida como receptor 1 do factor de crescimento do endotélio vascular ou "VEGFR1".

"KDR" é uma abreviatura que designa receptor contendo o domínio de inserção de quinase, também conhecido como receptor 2 do factor de crescimento do endotélio ou "VEGFR2".

"bFGF" é uma abreviatura que designa factor de crescimento de fibroblastos básico.

"bFGFR" é uma abreviatura que designa o receptor do factor de crescimento de fibroblastos básico.

Geralmente, a referência a um certo elemento tal como hidrogénio ou H pretende incluir todos os isótopos desse elemento. Por exemplo, se um grupo R é definido de modo a incluir hidrogénio ou H, também inclui deutério e de trítio.

A frase "alquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo que não contêm heteroátomos. Assim a frase inclui grupos alquilo de cadeia linear tais como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo e outros semelhantes. A frase também inclui isómeros de cadeia ramificada de grupos alquilo de cadeia linear, incluindo, mas não limitados aos seguintes, que são apresentados a título de exemplo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ e outros. A frase também inclui grupos alquilo cíclicos tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo,

ciclo-heptilo, e ciclo-octilo e esses anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia linear e ramificada, tal como definido acima. A frase também inclui grupos alquilo policíclicos, tais como, mas não limitados a adamantilo, norbornilo, e biciclo[2.2.2]octilo e esses anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia linear e ramificada tal como definido acima. Assim, a frase grupos alquilo não substituídos inclui grupos alquilo primários, grupos alquilo secundários e grupos alquilo terciários. Os grupos alquilo não substituídos podem estar ligados a um ou mais átomos de carbono, um ou mais átomos de oxigénio, um ou mais átomos de azoto e/ou um ou mais átomos de enxofre no composto mãe. Os grupos alquilo não substituídos preferidos incluem grupos alquilo de cadeia linear e ramificada e grupos alquilo cíclicos com de 1 a 20 átomos de carbono. Os mais preferidos desses grupos alquilo não substituídos têm desde 1 a 10 átomos de carbono, enquanto que desses grupos os ainda mais preferidos grupos têm de 1 a 5 átomos de carbono. Os grupos alquilo não substituídos mais preferidos incluem grupos alquilo de cadeia linear e ramificada tendo de 1 a 3 átomos de carbono e incluem metilo, etilo, propilo, e $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

A frase "alquilo substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima em que uma ou mais ligações a carbono(s) ou hidrogénio(s) estão substituídas por uma ligação a átomos não de hidrogénio e átomos não de carbono, tais como, mas não limitadas a, um átomo de halogéneo em halogenetos como F,

Cl, Br e I; e a um átomo de oxigénio em grupos tais como os grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como os grupos tiol, grupos sulfureto de alquilo e de arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, e grupos sulfóxido; a um átomo de azoto em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo e grupos triarilsililo; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Os grupos alquilo substituídos também incluem os grupos em que uma ou mais ligações a carbono(s) ou hidrogénio(s) está substituída por uma ligação a um heteroátomo tal como oxigénio nos grupos carbonilo, carboxilo e éster; azoto em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas e nitrilos. Os grupos alquilo substituídos preferidos incluem, entre outros, grupos alquilo em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou de hidrogénio está/estão substituídas por uma ou mais ligações a átomos de flúor. Um exemplo de um grupo alquilo substituído é o grupo trifluorometilo e outros grupos alquilo que contêm o grupo trifluorometilo. Outros grupos alquilo incluem aqueles em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou de hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio, de tal modo que o grupo alquilo substituído contém um grupo hidroxilo, alcoxi, grupo ariloxi ou heterocicliloxi. Ainda outros grupos alquilo incluem grupos alquilo que têm um grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina,

(alquil)(aril)amina, diarilamina, heterociclilamina, (alquil)(heterociclil)-amina, (aril)(heterociclil)amina, ou di-heterociclilamina.

A frase "arilo não substituído" refere-se a grupos arilo que não contêm heteroátomos. Assim a frase inclui, mas não está limitada a grupos tais como fenilo, bifenilo, antracenilo, naftenilo a título de exemplo. Embora a frase "arilo não substituído" inclua grupos contendo anéis condensados tais como naftaleno, não inclui grupos arilo que têm outros grupos, tais como grupos alquilo ou halogéneo ligados a um dos membros de anel, uma vez que grupos arilo tais como tolilo são aqui considerados como sendo grupos arilo substituídos tal como descrito adiante. Um grupo arilo não substituído preferido é fenilo. Contudo, os grupos arilo não substituídos podem estar ligados a um ou mais átomos de carbono, átomos de oxigénio, átomos de azoto e/ou átomos de enxofre no composto mãe.

A frase "grupo arilo substituído" tem o mesmo significado em relação a grupos arilo não substituídos que tinha grupos alquilo substituídos com relação a grupos alquilo não substituídos. No entanto, um grupo arilo substituído também inclui grupos arilo em que um dos átomos de carbono aromático está ligado a um dos átomos não de carbono e não de hidrogénio descritos acima e também inclui grupos arilo em que um ou mais carbonos aromáticos do grupo arilo estão ligados a um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo substituído e/ou não substituído tal como aqui

definido. Isto inclui disposições de ligação em que dois átomos de carbono de um grupo arilo estão ligados a dois átomos de um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo para definir um sistema de anéis condensados (e.g., di-hidronaftilo ou tetra-hidronaftilo). Assim, a frase "arilo substituído" inclui, mas não está limitada a tolilo e hidroxifenilo entre outros.

A frase "alcenilo não substituído" refere-se a grupos de cadeia linear e cadeia ramificada e a grupos cíclicos tais como os descritos em relação aos grupos alquilo não substituídos tal como definido acima, com a excepção de que existe pelo menos uma ligação dupla entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a vinilo, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclo-hexenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexadienilo, butadienilo, pentadienilo e hexadienilo entre outros.

A frase "alcenilo substituído" tem o mesmo significado em relação a grupos alcinilo não substituídos que tinha grupos alquilo substituídos com relação a grupos alquilo não substituídos. Um grupo alcenilo substituído inclui grupos alcenilo em que um átomo não de carbono ou um átomo não de hidrogénio está ligado a um carbono ligado por uma ligação dupla a outro átomo de carbono e aqueles em que um dos átomos não de carbono ou átomos não de hidrogénio está ligado a um carbono não envolvido numa ligação dupla a outro carbono.

A frase "alcinilo não substituído" refere-se a grupos de cadeia linear e ramificada tais como os descritos em relação aos grupos alquilo não substituídos tal como definido acima, com a excepção de que existe pelo menos uma ligação tripla entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a $-C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H_2)\equiv C-C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$ e $-C(H)_2C\equiv C-(CH_2CH_3)$ entre outros.

A frase "alcinilo substituído" tem o mesmo significado com relação a grupos alcinilo não substituídos que tinha grupos alquilo substituídos com relação a grupos alquilo não substituídos. Um grupo alcinilo substituído inclui grupos alcinilo em que um átomo não de hidrogénio ou um átomo não de carbono está ligado a um carbono ligado por uma ligação tripla a outro átomo de carbono e aqueles em que um átomo não de carbono ou não hidrogénio está ligado a um carbono não envolvido numa ligação tripla a um outro carbono.

A frase "aralquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo não substituídos tal como definido acima em que uma ligação de hidrogénio ou de carbono do grupo alquilo não substituído está substituída com uma ligação a um grupo arilo tal como definido acima. Por exemplo, metilo ($-CH_3$) é um grupo alquilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo metilo estiver substituído por uma ligação a um grupo fenilo, tal como se o carbono do metilo

estivesse ligado a um átomo de carbono de benzeno, então o composto é um grupo aralquilo não substituído (i.e., um grupo benzilo). Assim a frase inclui, mas não está limitada a grupos tais como benzilo, difenilmetilo e 1-feniletilo ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$) entre outros.

A frase "aralquilo substituído" tem o mesmo significado em relação a grupos aralquilo não substituídos que tinha grupos arilo substituídos em relação a grupos arilo não substituídos. No entanto, um grupo aralquilo substituído também inclui grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogénio da parte alquilo do grupo está substituída por uma ligação a um átomo não de carbono ou um átomo não de hidrogénio. Exemplos de grupos aralquilo substituídos incluem, mas não estão limitados a $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ e $-\text{CH}_2(2\text{-metilfenilo})$, entre outros.

A frase "heterociclilo não substituído" refere-se a compostos em anel tanto aromáticos como não aromáticos, incluindo compostos de anel monocíclico, bicíclico e policíclico tais como, mas não limitados a quinuclidilo, contendo 3 ou mais membros no anel de que um ou mais é um heteroátomo tal como, mas não limitado a N, O e S. Embora a frase "heterociclilo não substituído" inclua anéis heterocíclicos condensados tais como benzimidazolilo, não inclui grupos heterociclilo que têm outros grupos, tais como grupos alquilo ou halogénio ligados a um dos membros do anel, uma vez que compostos tais como 2-metilbenzimidazolilo são grupos heterociclilo substituídos. Exem-

plos de grupos heterociclico incluem, mas não estão limitados a: anéis insaturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, di-hidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (e.g. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo, (e.g. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.); anéis saturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterociclico insaturados condensados contendo 1 a 4 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anéis insaturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (e.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); anéis saturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a morfolinilo; grupos heterociclico condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (e.g. 2H-1,4-benzoxazinilo, etc.); anéis insaturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (e.g. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.);

anéis saturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a tiazolodínio; saturados ou não saturados e anéis de 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de enxofre, tais como, mas não se limitam a, tienino, di-hidroditiénio, di-hidroditienino, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano; anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, tais como, mas não limitados a benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (e.g. 2H-1,4-benzotiazinilo, etc.), di-hidrobenzotiazinilo (e.g. 2H-3,4-di-hidrobenzotiazinilo, etc.), anéis insaturados com 3 a 8 membros contendo átomos de oxigénio, tais como, mas não limitados a furilo; anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigénio tais como benzodioxolilo (e.g. 1,3-benzodioxolilo, etc.); anéis insaturados com 3 a 8 membros contendo um átomo de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre, tais como, mas não limitados a di-hidrooxatiénio; anéis saturados com 3 a 8 membros contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre, tais como 1,4-oxatiano; anéis condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre, tais como benzotienino, benzoditiénio; e anéis heterocíclicos condensados insaturados contendo um átomo de oxigénio e 1 a 2 átomos de oxigénio tais como benzoxatiénio. Os grupos heterocíclicos também incluem os descritos acima em que um ou mais átomos de S no anel estão ligados por uma ligação dupla um ou dois átomos de oxigénio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, grupos heterocíclicos incluem tetra-hidrotiofeno, óxido de tetra-hidrotiofeno e

1,1-dióxido de tetra-hidrotiofeno. Os grupos heterociclilo preferidos contêm 5 ou 6 membros no anel. Os grupos heterociclilo mais preferidos incluem morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazole, pirazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, tiomorfolina, tiomorfolina em que o átomo de S da tiomorfolina está ligado a um ou mais átomos de O, pirrole, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazole, quinuclidina, tiazole, isoxazole, furano e tetra-hidrofurano.

A frase "heterociclilo substituído" refere-se a um grupo heterociclilo não substituído, tal como definido acima, em que um dos membros do anel está ligado a um átomo não de hidrogénio, tal como descrito acima em relação a grupos alquilo substituídos e grupos arilo substituídos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a 2-metilbenzimidazolilo, 5-metilbenzimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metilpiperazinilo e 2-cloropiridilo entre outros.

A frase "heterociclilalquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo não substituídos tal como definido acima, em que uma ligação de hidrogénio ou de carbono do grupo alquilo não substituído está substituída por uma ligação a um grupo heterociclilo tal como definido acima. Por exemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) é um grupo alquilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo metilo for substituído por uma ligação a um grupo heterociclilo, tal como se o carbono do metilo estivesse ligado ao carbono 2 da piridina (um dos carbonos ligados ao N da piridina) ou

carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclilalquilo não substituído.

A frase "heterociclilalquilo substituído" tem o mesmo significado em relação aos grupos heterociclilalquilo não substituídos que tinha grupos aralquilo substituídos em relação a grupos aralquilo não substituídos. No entanto, um grupo heterociclilalquilo substituído também inclui grupos em que um átomo não de hidrogénio está ligado a um heteroátomo no grupo heterociclilo do grupo heterociclilalquilo tal como, mas não limitado a um átomo de azoto no anel de piperidina de um grupo piperidinilalquilo.

A frase "alquilaminoalquilo não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima, em que uma ligação a carbono ou hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de azoto que está ligado a um átomo de hidrogénio e um grupo alquilo não substituído tal como definido acima. Por exemplo, metilo (-CH_3) é um grupo alquilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo metilo for substituído por uma ligação a um átomo de azoto que está ligado a um átomo de hidrogénio e um grupo etilo, então o composto resultante é $\text{-CH}_2\text{-N(H)(CH}_2\text{CH}_3)$ que é um grupo alquilaminoalquilo não substituído.

A frase "alquilaminoalquilo substituído" refere-se a um grupo alquilaminoalquilo não substituído, tal como definido acima, excepto que uma ou mais ligações a um átomo

de carbono ou átomo de hidrogénio em um ou ambos os grupos alquilo está substituída por uma ligação a um átomo não de carbono ou não de hidrogénio tal como descrito acima em relação a grupos alquilo substituídos com a excepção de que a ligação ao átomo de azoto em todos os grupos alquilaminoalquilo não por ela próprio qualificar todos os grupos alquilaminoalquilo como estando substituídos. No entanto, grupos alquilaminoalquilo substituídos inclui grupos em que o hidrogénio ligado ao átomo de azoto do grupo está substituído com um átomo não de carbono e não de hidrogénio.

A frase "dialquilaminoalquilo não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima em que uma ligação a carbono ou ligação a hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de azoto que está ligado a dois outros grupos alquilo não substituídos iguais ou diferentes tal como definido acima.

A frase "dialquilaminoalquil substituído" refere-se a um grupo dialquilamino não substituído, tal como definido acima, em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou de hidrogénio num ou mais dos grupos alquilo está substituída por uma ligação a um átomo não de carbono e não de hidrogénio tal como descrito em relação a grupos alquilo substituídos. A ligação ao átomo de azoto em todos os grupos dialquilaminoalquilo não qualifica por si todos os grupos dialquilaminoalquilo como estando substituídos.

A frase "heterocicliciloxialquilo não substituído"

refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima, em que uma ligação a carbono ou hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio que está ligado a um grupo heterociclilo não substituído tal como definido acima.

A frase "heterocicliloxialquilo substituído" refere-se a um grupo heterocicliloxialquilo não substituído tal como definido acima, em que uma ligação a um carbono ou hidrogénio do grupo alquilo do grupo heterocicliloxialquilo está ligada a um átomo não carbono e não de hidrogénio tal como descrito acima em relação a grupos alquilo substituídos ou em que o grupo heterociclilo do grupo heterocicliloxialquilo é um grupo heterociclilo substituído tal como definido acima.

A frase "arilaminoalquilo não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima, em que uma ligação de carbono ou ligação de hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de azoto que está ligado a pelo menos um grupo arilo não substituído tal como definido acima.

A frase "arilaminoalquilo substituído" refere-se a um grupo arilaminoalquilo não substituído tal como definido acima, excepto que o grupo alquilo do grupo arilaminoalquilo é um grupo alquilo substituído tal como definido acima ou o grupo arilo do grupo arilaminoalquilo é um grupo arilo substituído excepto que as ligações ao átomo

de azoto em todos os grupos substituídos não classificam por si todos os grupos arilaminoalquilo como estando substituídos. Contudo, grupos arilaminoalquilo substituídos incluem grupos em que o hidrogénio ligado ao átomo de azoto do grupo está substituído com um átomo não de carbono e não e hidrogénio.

A frase "heterociclilaminoalquilo não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima, em que uma ligação a carbono ou hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de azoto que está ligado a pelo menos um grupo heterociclilo não substituído tal como definido acima.

A frase "heterociclilaminoalquilo substituído" refere-se a grupos heterociclilaminoalquilo não substituídos tal como definido acima, em que o grupo heterociclilo é um grupo heterociclilo substituído tal como definido acima e/ou o grupo alquilo é um grupo alquilo substituído tal como definido acima. As ligações ao átomo de azoto em todos os grupos heterociclilaminoalquilo não qualificam por si todos os grupos heterociclilaminoalquilo grupos como estando substituídos. No entanto, os grupos heterociclilaminoalquilo substituídos incluem grupos em que o hidrogénio ligado ao átomo de azoto do grupo está substituído com um átomo não de carbono e não de hidrogénio.

A frase "alquilaminoalcoxi não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como

definido acima, em que uma ligação a carbono ou a hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio que está ligado ao composto mãe e em que outra ligação a carbono ou hidrogénio do grupo alquilo não substituído está ligada a um átomo de azoto que está ligado a um átomo de hidrogénio e um grupo alquilo não substituído tal como definido acima.

A frase "alquilaminoalcoxi substituído" refere-se a grupos alquilaminoalcoxi não substituídos tal como definidos acima em que uma ligação a um átomo de carbono ou átomo de hidrogénio do grupo alquilo ligado ao átomo de oxigénio que está ligado ao composto mãe está substituída por um ou mais ligações a átomos não de carbono e não de hidrogénio, tal como discutido acima em relação a grupos alquilo substituídos e/ou se o hidrogénio ligado ao grupo amino estiver ligado a um átomo não de carbono e não de hidrogénio e/ou se o grupo alquilo ligado ao azoto da amina estiver ligado a um átomo não de carbono e não de hidrogénio tal como descrito acima em relação a grupos alquilo substituídos. A presença da funcionalidade amina e alcoxi em todos os grupos alquilaminoalcoxi não qualifica por si todos esses grupos como grupos alquilaminoalcoxi substituídos.

A frase "dialquilaminoalcoxi não substituído" refere-se a um grupo alquilo não substituído tal como definido acima em que uma ligação a carbono ou hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio que

está ligado ao composto mãe e em que outra ligação a carbono ou hidrogénio do grupo alquilo não substituído está ligada a um átomo de azoto que está ligado a dois outros grupos alquilo não substituídos iguais ou diferentes tal como definido acima.

A frase "dialquilaminoalcoxi substituído" refere-se a um grupo dialquilaminoalquilo não substituído, tal como definido acima, em que uma ligação a um átomo de carbono ou átomo de hidrogénio do grupo alquilo ligado ao átomo de oxigénio que está ligado ao composto mãe está substituída por um ou mais ligações a átomos não de carbono e não de hidrogénio, tal como discutido acima em relação a grupos alquilo substituídos e/ou se um ou mais dos grupos alquilo ligados ao azoto da amina estiver ligado a um átomo não de carbono e não de hidrogénio tal como descrito acima em relação a grupos alquilo substituídos. A presença da funcionalidade amina e alcoxi em todos os grupos dialquilaminoalquilo não qualifica por si própria todos os grupos como grupos dialquilaminoalquilo substituídos.

A frase "heterocicliloxi não substituído" refere-se a um grupo hidroxilo (-OH) em que a ligação ao átomo de hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo de um anel de um grupo heterociclilo de resto não substituído tal como definido acima.

A frase "heterocicliloxi substituído" refere-se a um grupo hidroxilo (-OH) em que a ligação ao átomo de

hidrogénio está substituída por uma ligação a um átomo do anel de um grupo heterociclilo de resto substituído tal como definido acima.

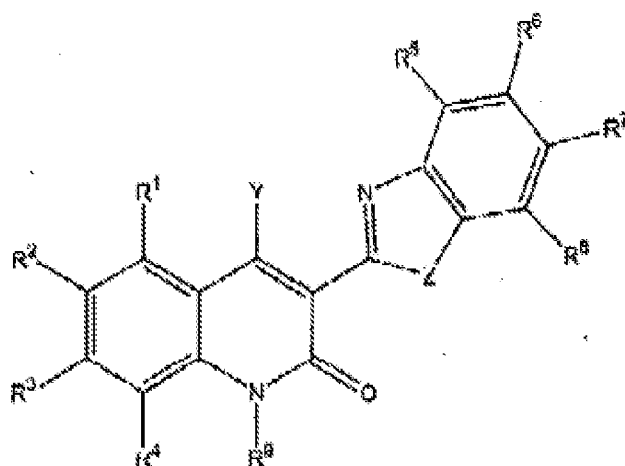
O termo "protegido" em relação a grupos hidroxilo, grupos amina e grupos sulfidrilo refere-se a formas destas funcionalidades que estão protegidas de reacções indesejáveis com um grupo protector conhecido pelos especialistas na matéria tais como os descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3ª edição, 1999) que pode ser adicionado ou removido utilizando os procedimentos aí descritos. Exemplos de grupos hidroxilo protegidos incluem, mas não estão limitados a éteres silílicos tais como os obtidos por reacção de um grupo hidroxilo com um reagente tal como, mas não limitado a t-butildimetil-clorossilano, trimetilclorossilano, triisopropilclorossilano, trietilclorossilano; éteres metílicos e etílicos substituídos, tais como, mas não limitados a éter metoximetílico, éter metiltiometílico, éter benziloximetílico, éter t-butoximetílico, éter 2-metoxietoximetílico, éteres tetra-hidropiranílicos, éter 1-etoxietílico, éter alílico, éter benzílico; ésteres tais como, mas não limitados a benzoílfornato, fornato, acetato, tricloroacetato e trifluoroacetato. Exemplos de grupos amina protegidos incluem, mas não estão limitados a amidas, tais como formamida, acetamida, trifluoroacetamida e benzamida; imidas, tais como ftalimida, e ditiosuccinimida; e outras. Exemplos de grupos sulfidrilo protegidos

incluem, mas não estão limitados a tioéteres tais como S-benzil tioéter e S-4-picolil tioéter; derivados S-metil substituídos, tais como hemitio, ditio e aminotio acetais; e outros.

Um "sal farmacêuticamente aceitável" inclui um sal com uma base inorgânica, base orgânica, ácido inorgânico, ácido orgânico, ou aminoácido básico ou ácido. Como sais de bases inorgânicas, a invenção inclui, por exemplo, metais alcalinos, tais como sódio ou potássio; metais alcalino-terrosos, tais como cálcio e magnésio ou alumínio; e amoníaco. Como sais de bases orgânicas, a invenção inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, e tri-etanolamina. Como sais de ácidos inorgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Como sais de ácidos orgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido p-toluenossulfônico. Como sais de aminoácidos básicos, a presente invenção inclui, por exemplo, arginina, lisina e ornitina. Aminoácidos ácidos incluem, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

De um modo geral, a invenção proporciona com-

postos incluindo a estrutura I. A invenção proporciona também os tautómeros dos compostos, os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos tautómeros. A estrutura I tem a fórmula seguinte:



I

Os compostos preferidos de fórmula estrutural I são os que estão indicados adiante.

Num aspecto da invenção

Y é seleccionado do grupo que consiste em -OH, -SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos,

grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos;

Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S e grupos NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, - NO_2 , -OH, grupos $-\text{OR}^{15}$, grupos $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo, substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo

substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^9 e R^{14} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, -NH₂, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino substituídos e não substituídos, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo e grupos -C(=O)-arilo;

R^{10} é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH-(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquil)-(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)-(heterociclilo) e grupos -C(=O)N-(aril)(heterociclilo);

R^{11} é seleccionado do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos

-NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos -N(alquil)(heterociclilo), e grupos arilo substituídos e não substituídos;

R¹² é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹³ é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino, -C(=O)H, grupos -C(=O)alquilo, grupos -C(O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo),

grupos $-C(=O)NH(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{aril})$, grupos $-C(=O)-\text{heterociclilo}$, grupos $-c(=O)-O-\text{heterociclilo}$, grupos $-C(=O)NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-C(=O)-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos $-C(=O)-N(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, grupos $-C(=O)-N(\text{aril})(\text{heterociclilo})$, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{15} e R^{19} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-\text{alquilo}$, grupos $-C(=O)-\text{arilo}$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(\text{alquilo})$, grupos $-C(=O)NH(\text{arilo})$, grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos $(\text{alquil})(\text{aril})\text{aminoalquilo}$ substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e

não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)-(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R¹⁶ e R²⁰ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹⁷ e R²¹ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH-(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)-(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos,

grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ -(heterociclilo), grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ -(aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{18} , R^{23} , R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH$ (alquilo), grupos $-NH$ (arilo), grupos $-N$ (alquilo)₂, grupos $-N$ (arilo)₂, grupos $-N$ (alquil)(arilo), grupos $-NH$ (heterociclilo), grupos $-N$ (heterociclil)(alquilo), grupos $-N$ (heterociclil)(arilo), grupos $-N$ (heterociclilo)₂, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, $-OH$, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-NHOH$, grupos $-N$ (alquil)OH, grupos $-N$ (aril)OH, grupos $-N$ (alquil)O-alquilo, grupos $-N$ (aril)O-alquilo, grupos $-N$ (alquil)O-arilo e grupos $-N$ (aril)O-arilo; e

R^{22} é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

e ainda em que pelo menos um de R^5 , R^6 , R^7 ou R^8 é seleccionado do grupo que consiste em grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo saturados substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-OR^{19}$ em que R^{19} é seleccionado do grupo que consiste em grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)-N(alquil)(arilo)$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo subs-

tituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diheterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{21} é seleccionado do grupo que consiste em grupos em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(arilo)$, grupos $-C(=O)O-alquilo$, grupos $-C(=O)O-arilo$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxi-

alquilo substituídos e não substituídos; e grupos $-C(=O)R^{25}$ grupos em que R^{25} é seleccionado do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

Outros compostos preferidos incluem aqueles em que Y é seleccionado de $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, $-NHNH_2$, $-NHN(CH_3)_2$, $-N(CH_3)NH(CH_3)$, grupos $-NH(CH_2)_mNH_2$, grupos $-NH(CH_2)_mNH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(CH_2)_mN(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(CH_2)_mNH_2$, grupos $-N(\text{alquil})(CH_2)_mNH(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{alquil})(CH_2)_mN(\text{alquil})_2$, grupos $-NH(CH_2)_n(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{alquil})[(CH_2)_n(\text{heterociclilo})]$, grupos $-NH(CH_2)_mOH$, grupos $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-NH(2\text{-aminociclo-hexilo})$, $-NH(\text{ciclo-hexilo})$, $-NHOCH_3$, $-NH(\text{N-morfolinilo})$, $-NH(\text{quinuclidilo})$, especialmente $-NH(\text{quinuclid-3-ilo})$, ou grupos em que R^{12} e R^{13} se unem para formar um anel contendo N com 5 ou 6 membros saturado substituído ou não substituído,

em que m é um número inteiro que varia de 2 a 4, tal como 2, 3 ou 4 e n é um número inteiro que varia de 0 a 3, tal como 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos mais preferidos também incluem aqueles em que Y é seleccionado de -NH(5-benzimidazolilo), -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)(4-imidazolilo), -NH(CH₂)(3-imidazolilo), -NH(CH₂)(4-piridilo), -NH(CH₂)(2-piridilo), -NH(CH₂)(3-piridilo), -NH(CH₂)(2-tetra-hidrofuranilo), -NH(CH₂)(4-piperidinilo), -NH(CH₂)(3-piperidinilo), -NH(CH₂)₂[2-(N-metilpirrolidinilo)], -NH(CH₂)₂(2-pirrolidinilo), -NH(CH₂)[2-(N-metilpirrolidinilo)], -NH(CH₂)(2-pirrolidinilo), -NH(3-piperidinilo), ou -NH(3-pirrolidinilo).

Compostos preferidos incluem os compostos em que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ e R⁸ são todos H. Outros compostos preferidos incluem aqueles em que R¹ é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterociclicolalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterocicliciloxi substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos ou não substituídos, grupos alquil-, heterociclicil- ou aril-aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos alquil- ou aril-aminoalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos ou grupos diarilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos. Ainda outros compostos incluem aqueles em que R¹ é seleccionado de F,

Cl, grupos alcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterocicliclinalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterocicliclilo substituídos ou não substituídos, grupos alquil-, heterocicliclil- ou aril-aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos alquilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos arilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diarilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos (alquil)-(aril)aminoalcoxi substituídos ou não substituídos. Exemplos específicos incluem: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{N-morfolinilo})$, $-\text{N-morfolinilo}$, $-\text{N-cis-dialquilmorfolinilo}$, $-\text{N-(4-alquil)piperazinilo}$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(alquilo)}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(alquilo)}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(arilo)}$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(arilo)}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(alquil)(arilo)}$, grupos alcoxi, $-\text{O-(4-piperidinilo)}$, grupos $-\text{O-[4-(1-alquil)piperidinilo]}$, grupos $-\text{O-[3-(1-alquil)piperidinilo]}$, $-\text{O-[3-quinuclidinilo]}$, $-\text{OCH}_2(2\text{-piridilo})$, $-\text{OCH}_2(4\text{-piridilo})$, $-\text{O-(3-pirrolidinilo)}$ ou grupos $-\text{O-[3-(1-alquil)pirrolidinilo]}$.

Ainda outros compostos preferidos incluem aqueles em que R^2 é seleccionado de F, Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, N-morfolinilo , $-\text{N-cis-dialquilmorfolinilo}$, $-\text{N(4-alquil)-piperazinilo}$ ou $-\text{OCH}_2(2\text{-piridilo})$. Outros compostos preferidos incluem aqueles em que R^2 é seleccionado de H, F, Cl, $-\text{NO}_2$, grupos heterocicliclinalcoxi substituídos ou não substituídos,

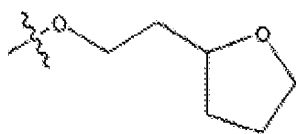
ou grupos heterociclilo substituídos ou não substituídos. Ainda outros compostos preferidos incluem aqueles em que R^2 é seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, grupos alcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos ou não substituídos, grupos alquil-, heterociclil- e aril-aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos dialquil- e diaril-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilarilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos alquil- e aril-aminoalcoxi substituídos ou não substituídos, grupos dialquil- e diaril-aminoalcoxi substituídos ou não substituídos, ou grupos alquilarilaminoalcoxi substituídos ou não substituídos.

Ainda outros compostos preferidos incluem aqueles em que R^6 é um grupo alquilo com um a quatro átomos de carbono. Noutros compostos preferidos, R^7 é um grupo alquilo com um a quatro átomos de carbono. Ainda mais compostos preferidos são aqueles em que R^6 ou R^7 é um grupo $-OR^{19}$ e R^{19} é um grupo alquilo, um grupo arilo, um grupo heterociclilo ou um grupo cicloalquilo.

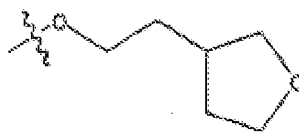
Em ainda outros compostos preferidos, R^6 ou R^7 é um grupo $-OCH_2(CH_2)_q(\text{heterociclilo})$ e q é 0, 1, 2, 3 ou 4, mais preferencialmente em que o grupo heterociclilo de $-OCH_2(CH_2)_q(\text{heterociclilo})$ é um heterociclo seleccionado de morfolina substituída ou não substituída, piperazina substituída ou não substituída, piperidina substituída ou não substituída, pirrolidina substituída ou não subs-

tituída, pirrole substituído ou não substituído, imidazole substituído ou não substituído, pirazole substituído ou não substituído, 1,2,3-triazole substituído ou não substituído, 1,2,4-triazole substituído ou não substituído, tetrazole substituído ou não substituído, tiomorfolina substituída ou não substituída, homopiperazina substituída ou não substituída, oxazolidin-2-ona substituída ou não substituída, pirrolidin-2-ona substituída ou não substituída, piridina substituída ou não substituída, oxazole substituído ou não substituído, isoxazole substituído ou não substituído, tiazole substituído ou não substituído, isotiazole substituído ou não substituído, furano substituído ou não substituído, tetra-hidrofurano substituído ou não substituído, tetra-hidro-tiofeno substituído ou não substituído, benzimidazole substituído ou não substituído, benzoxazole substituído ou não substituído ou benzotiazole substituído ou não substituído.

Em grupos que incluem grupos heterociclilo, o heterociclilo pode estar ligado de várias maneiras. Por exemplo, no grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclilo})$, o grupo heterociclilo pode estar ligado a um carbono metilénico do grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ do $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclilo})$ através de vários membros do anel. A título de exemplo não limitativo, em que q é 1 e o grupo heterociclilo é tetra-hidrofurano, o grupo pode ser representado pela fórmula $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{tetra-hidrofuranilo})$ que corresponde às duas estruturas seguintes:

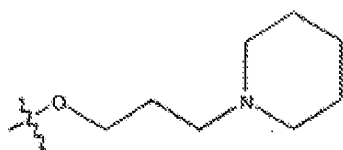


III

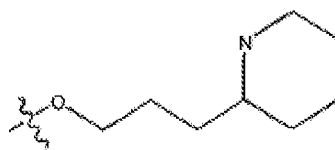


IV

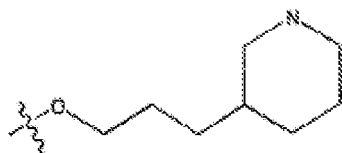
em que a estrutura III representa o grupo que pode ser referido como o grupo $-OCH_2CH_2(2\text{-tetra-hidrofurânulo})$ e a estrutura IV representa o grupo que pode ser referido como o grupo $-OCH_2CH_2(3\text{-tetra-hidrofurânulo})$. Quando o grupo heterociclilo é um heterociclo contendo N, tal como, mas não limitado a piperidina, piperazina, morfolina ou pirrolidina, o heterociclo pode estar ligado ao carbono metilénico através de um átomo de carbono do anel ou através de um átomo de azoto no anel do heterociclo contendo N. Ambos estes são preferidos. Quando o grupo heterociclilo é uma piperidina e q é 2 para um grupo $-OCH_2(CH_2)_q(\text{heterociclilo})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:



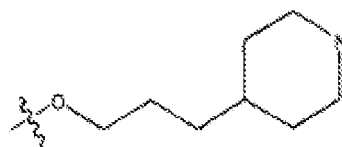
V



VI

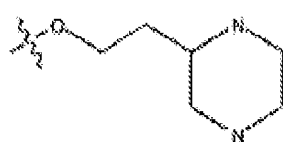


VII



VIII

A estrutura V é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_3-$ (N-piperidinilo) ou $-O(CH_2)_3(1\text{-piperidinilo})$. A estrutura VI é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_3(2\text{-piperidinilo})$. A estrutura VII é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_3(3\text{-piperidinilo})$. A estrutura VIII é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_3(4\text{-piperidinilo})$. Quando o grupo heterociclilo é uma piperazina e q é 1 para um grupo $-OCH_2(CH_2)_q(\text{heterociclilo})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:

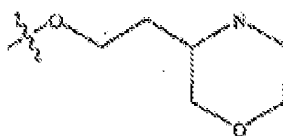


IX



X

A estrutura IX é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_2(2\text{-piperazinilo})$ e estrutura x é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_2(1\text{-piperazinilo})$ ou grupo $-O(CH_2)_2(N\text{-piperazinilo})$. Quando o grupo heterociclilo é uma morfolina e q é 1 para um grupo $-OCH_2(CH_2)_q(\text{heterociclilo})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:



XI



XII



XIII

A estrutura XI é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_2-$ (3-morfolinilo), a estrutura XII é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_2$ (4-morfolinilo) ou $-O(CH_2)_2$ (N-morfolinilo), e estrutura XIII é um exemplo de um grupo $-O(CH_2)_2$ (2-morfolinilo). Observar-se-á que quando o grupo é uma pirrolidina e q é 1, as estruturas disponíveis incluem $-O(CH_2)_2$ (1-pirrolidinilo) ou $-O(CH_2)_2$ (pirrolidinilo), $-O(CH_2)_2$ (2-pirrolidinilo) e $-O(CH_2)_2$ (3-pirrolidinilo).

Ainda outros compostos preferidos incluem aqueles em que pelo menos um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é um grupo heterociclilo substituído e não substituído, mais especificamente um grupo heterociclilo substituído ou não substituído compreendendo pelo menos um átomo de O ou N, ainda mais particularmente um grupo heterociclilo substituído ou não substituído seleccionado de morfolina, piperazina, piperidina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pirrolidina, pirazole, pirrole, tiomorfolina, tiomorfolina em que o átomo de S do grupo tiomorfolina está ligado a um ou mais átomos de O, homopiperazina, benzimidazole, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazole, isoxazole, oxazole, isotiazole, tiazole, tiofeno, furano, pirano, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano ou piridina.

Outros compostos preferidos incluem aqueles em que pelo menos um de R^{19} ou R^{21} está substituído ou não substituído seleccionado de grupos aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos alquilaminoalquilo

substituídos ou não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos heterocicliclilalquilo substituídos ou não substituídos, incluindo: grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{alquilo})$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alquilo})_2$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{aril})_2$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, ou grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterociclilo})$, em que p é um número inteiro na gama de 0 a 4 e o grupo heterociclilo do grupo $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterociclilo})$ é um heterociclo contendo N seleccionado de morfolina substituída ou não substituída, pirrolidina substituída ou não substituída, piperazina substituída ou não substituída, piperidina substituída ou não substituída, pirrole não substituído ou substituído, imidazole substituído ou não substituído, pirazole substituído ou não substituído, 1,2,3-triazole substituído ou não substituído, 1,2,4-triazole substituído ou não substituído, tetrazole substituído ou não substituído, tiomorfolina substituída ou não substituída, homopiperazina substituída ou não substituída, oxazolidin-2-ona substituída ou não substituída, pirrolidin-2-ona substituída ou não substituída, piridina substituída ou não substituída, oxazole substituído ou não substituído, isoxazole substituído ou não substituído, tiazole substituído ou não substituído, isotiazole substituído ou não substituído, benzimidazole substituído ou não substituído, benzoxazole substituído ou não substituído ou benzotiazole substituído ou não substituído.

Ainda outros compostos preferidos incluem aqueles em que R^{25} é seleccionado de grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos alquilo substituídos ou não substituídos, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterociclilo})_2$, ou heterociclos contendo N. Nesses compostos, os heterociclos contendo N estão ligados ao carbono carbonílico do grupo $-C(=O)-R^{25}$ através de um átomo de azoto ou um átomo de carbono dos anéis dos heterociclos contendo N. Nos mais preferidos destes compostos proporcionados, o heterociclo contendo N do grupo R^{25} é seleccionado de morfolina substituída ou não substituída, pirrolidina substituída ou não substituída, piperazina substituída ou não substituída, piperidina substituída e não substituída, pirrole não substituído ou substituído, imidazole substituído ou não substituído, pirazole substituído ou não substituído, 1,2,3-triazole substituído ou não substituído, 1,2,4-triazole substituído ou não substituído, tetrazole substituído ou não substituído, tiomorfolina substituída ou não substituída, homopiperazina substituída ou não substituída, oxazolidin-2-ona substituída ou não substituída, pirrolidin-2-ona substituída ou não substituída, piridina substituída ou não substituída, oxazole substituído ou não substituído, isoxazole substituído ou não substituído, tiazole substituído ou não substituído, isotiazole substituído ou não substituído,

benzimidazole substituído ou não substituído, benzoxazole substituído ou não substituído ou benzotiazole substituído ou não substituído.

Os compostos preferidos são também aqueles em que R^9 é H.

Compostos preferidos incluem aqueles em que R^1 é um grupo $-OR^{15}$ e R^{15} é seleccionado grupos heterociclilalquilo substituídos ou não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos diheterociclilaminoalquilo substituídos ou não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos ou não substituídos ou grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos ou não substituídos.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero no fabrico de um medicamento para tratamento de cancro em conjunto com um

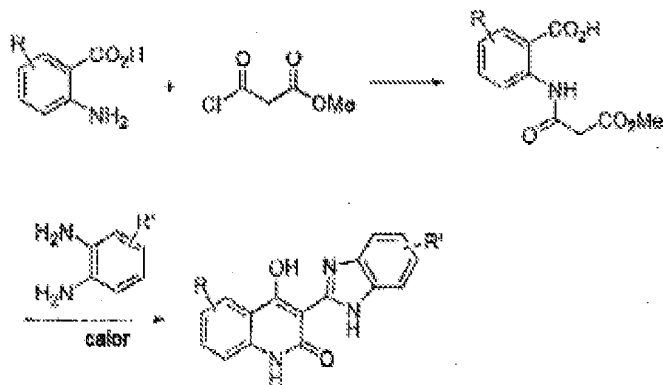
fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11. O composto de fórmula I pode ser seleccionado dos aspectos acima referidos.

A invenção também proporciona medicamentos que incluem um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero e um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11. A invenção ainda proporciona a utilização desses medicamentos. O composto de fórmula I pode ser seleccionado de qualquer um de quatro grupos ou formas de realização dos grupos.

Os compostos de estrutura I são facilmente sintetizados a partir de moléculas de partida simples como se mostra nos Exemplos seguintes. Os compostos de estrutura I podem ser genericamente preparados utilizando benzeno substituído com grupos nitrilo ou ácido carboxílico para além de outros grupos opcionais.

Os compostos de estrutura I podem ser sintetizados a partir de moléculas de partida simples tal como ilustrado nos Esquemas 1-4 e exemplificado nos Exemplos. Tal como ilustrado no Esquema 1, os compostos de estrutura I podem ser genericamente preparados utilizando compostos aromáticos substituídos com grupos aminas e ácidos carboxílicos.

Esquema 1.

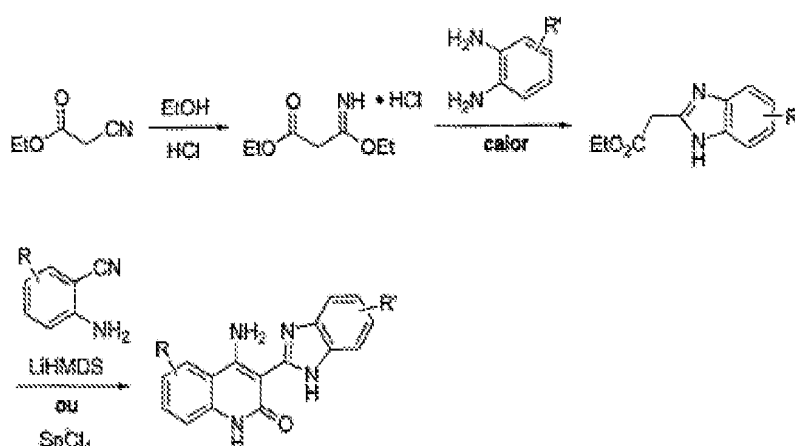


Tal como ilustrado no Esquema 1, pode fazer-se reagir um composto aromático substituído, tal como um ácido 2-aminobenzóico substituído ou não substituído, com um halogeneto de acilo tal como 2-(clorocarbonil)acetato de etilo para produzir uma amida que vai reagir com um 1,2-diaminobenzene substituído ou não substituído. O produto resultante é um composto 4-hidroxi-substituído de estrutura I. Um especialista na matéria reconhecerá que o procedimento apresentado no Esquema 1 pode ser modificado para produzir vários compostos.

Um método para a preparação de compostos 4-amino substituídos de estrutura I está apresentado no Esquema 2. Tal como ilustrado no Esquema 2, compostos aromáticos substituídos com grupos amina e nitrilo podem ser utilizados para sintetizar os compostos 4-amino substituídos de estrutura I. Pode fazer-se reagir um composto tal como 2-cianoacetato de etilo com etanol para produzir cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo. A reacção subsequente com 1,2-fenilenodiamina substituída ou não substituída dá 2-benzimidazol-2-ilacetato de etilo substituído

ou não substituído. A reacção de um 2-benzimidazol-2-ilacetato de etilo substituído ou não substituído com um composto aromático que tem uma amina e um grupo nitrilo tal como 2-aminobenzonitrilo substituído ou não substituído com uma base, tal como bis(trimetilsilil)amida de lítio ou um ácido de Lewis tal como tetracloreto de estanho, dá o composto 4-amino substituído ou não substituído de estrutura I.

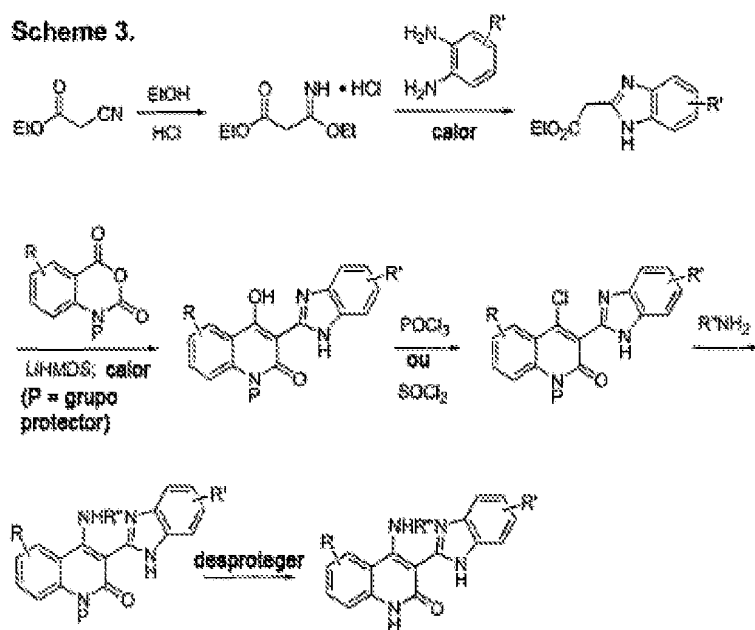
Esquema 2.



O Esquema 3 ilustra uma via sintética geral que permite a síntese de compostos 4-dialquilamino e 4-alkilamino de estrutura I. Uma inspecção do Esquema 3 mostra que compostos 4-hidroxi substituídos de estrutura I podem ser convertidos no derivado 4-cloro por reacção com oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionilo. Pode então fazer-se reagir o derivado 4-cloro com uma alquilamina ou dialquilamina para dar o correspondente derivado 4-alkilamino ou 4-dialquilamino. A desprotecção dá os compostos finais 4-alkilamino ou 4-dialquilamino de estrutura I. Outros

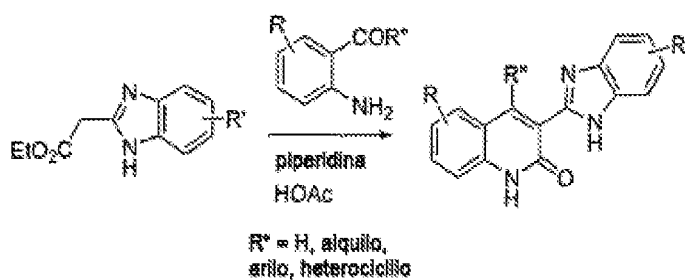
grupos que se pode fazer reagir deste modo com o derivado 4-cloro incluem, mas não estão limitados a ROH, RSH e CuCN.

Esquema 3.



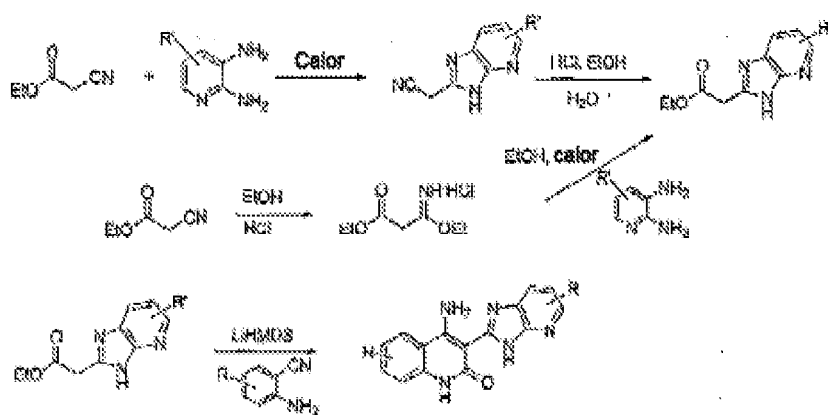
Como ilustrado no Esquema 4, a síntese de compostos de estrutura I tendo um H, um grupo alquilo, um grupo arilo ou um grupo heterociclilo na posição 4 pode ser feita utilizando um 2-benzimidazol-2-ilacetato substituído ou não substituído preparado como ilustrado nos Esquemas 2 e 3.

Esquema 4.



As diaminas heteroarômáticas podem ser utilizadas como precursores de compostos de estrutura II. A síntese de compostos de estrutura II em que $Y = \text{NH}_2$ está ilustrada no Esquema 5.

Esquema Comparativo 5.



Um composto tal como cianoacetato de etilo pode ser condensado com um heterociclo substituído ou não substituído contendo dois grupos amino orto tal como 1,2-diaminopiridina substituída ou não substituída, para se obter um 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato de etilo substituído ou não substituído, que pode ser subsequentemente hidrolisado em meio ácido para dar um 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato de etilo substituído ou não substituído. Como uma via alternativa, um 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato de etilo substituído ou não substituído pode ser obtido a partir de um composto tal como o sal cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato e uma 1,2-diaminopiridina substituída ou não substituída. A reacção de um 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato de etilo substituído

ou não substituído com um composto aromático tendo uma amina e grupo nitrilo, tal como 2-aminobenzonitrilo substituído ou não substituído, com uma base tal como bis(trimetilsilil)amida de lítio, dá o composto de estrutura II substituído ou não substituído.

A presente invenção também proporciona composições que podem ser preparadas por mistura de um ou mais compostos da presente invenção, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou tautómeros, com veículos, excipientes, aglutinantes, diluentes farmacêuticamente aceitáveis, ou outros semelhantes, para tratar ou melhorar uma variedade de doenças relacionadas com a actividade de VEGF-RTK, mais especificamente angiogénese associada a cancro. Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se ainda à quantidade de um ou mais compostos da presente invenção suficiente para resultar no melhoramento dos sintomas da doença. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na arte tais como processos convencionais de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização, emulsificação ou moagem, entre outros. As composições podem estar na forma de, por exemplo, granulados, pós, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. As presentes composições podem ser formuladas para várias vias de administração, por exemplo, por administração oral, por administração transmucosa, por administração rectal, ou administração subcutânea, bem como injeção intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperi-

toneal, intranasal, intraocular ou intraventricular. O composto ou compostos da presente invenção também podem ser administrados de um modo local em vez de sistêmico, tal como injeção como uma formulação de libertação prolongada. As formas de dosagem seguintes são apresentadas a título de exemplo e não devem ser interpretadas como limitativas da presente invenção.

Para administração oral, bucal, e sublingual, pós, suspensões, granulados, comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas de gelatina e "caplets" são aceitáveis como formas de dosagem sólidas. Estas podem ser preparadas, por exemplo, por mistura de um ou mais compostos da presente invenção, ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis ou tautômeros, com pelo menos um aditivo ou excipiente tal como amido ou outro aditivo. Os aditivos ou excipientes adequados são sacarose, lactose, açúcar de celulose, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, amido, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanta, goma arábica, gelatinas, colagénios, caseína, albumina, polímeros sintéticos ou semi-sintéticos ou glicéridos, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose e/ou polivinilpirrolidona. Opcionalmente, as formas de dosagem oral podem conter outros ingredientes para auxiliar na administração, tal como um diluente inativo, ou lubrificantes tais como estearato de magnésio, ou conservantes tais como parabeno ou ácido sórbico, ou anti-oxidantes tais como ácido ascórbico, tocoferol ou cisteína, um agente desintegrante, aglutinantes, espessantes, tampões, edulcorantes, agentes

aromatizantes ou agentes perfumantes. Adicionalmente, podem ser adicionados corantes ou pigmentos para identificação. Os comprimidos e pílulas podem ainda ser tratados com materiais de revestimento adequados conhecidos na arte.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem estar na forma de emulsões, xaropes, elixires, suspensões, pastas e soluções farmacêuticamente aceitáveis, que podem conter um diluente inactivo, tal como água. As formulações farmacêuticas podem ser preparadas como soluções ou suspensões líquidas utilizando um líquido estéril, tal como, mas não limitado a um óleo, água, um álcool e as combinações destes. Podem ser adicionados tensoactivos, agentes de suspensão, agentes emulsionantes farmacêuticamente adequados para administração oral ou parentérica.

Tal como referido acima, as suspensões podem incluir óleos. Esses óleos incluem, mas não estão limitados a óleo de amendoim, óleo de sésamo, óleo de algodão, óleo de milho e azeite. A preparação em suspensão também pode conter ésteres de ácidos gordos tais como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos gordos e glicéridos de ácidos gordos acetilados. As formulações em suspensão podem incluir álcoois, tais como, mas não limitados a etanol, álcool isopropílico, álcool hexadecílico, glicerol e propileno glicol. Éteres, tais como, mas não limitados a poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos do petróleo, tais como óleo mineral e vaselina e água também podem ser utilizados em formulações em suspensão.

Para administração nasal, as formulações farmacêuticas podem ser para pulverização ou em aerossol contendo solventes apropriados e opcionalmente outros compostos, tais como, mas não limitados a estabilizantes, agentes antimicrobianos, anti-oxidantes, modificadores do pH, tensoactivos, modificadores de biodisponibilidade e combinações destes. Um propulsor para uma formulação em aerossol pode incluir ar, azoto ou dióxido de carbono comprimidos, ou um solvente de baixo ponto de ebulição à base de hidrocarbonetos. O composto ou compostos da presente invenção são convenientemente administrados na forma de uma apresentação de pulverizador de aerossol a partir de um nebulizador ou outros semelhantes.

Formas de dosagem injectáveis geralmente incluem suspensões aquosas ou suspensões oleosas que podem ser preparadas utilizando um agente dispersante ou molhante adequado e um agente de suspensão. As formas injectáveis podem estar em fase em solução ou na forma de uma suspensão, que é preparada com um solvente ou diluente. Os solventes ou veículos aceitáveis incluem água estéril, solução de Ringer, ou soro fisiológico aquoso isotónico. Alternativamente, podem ser utilizados óleos estéreis como solventes ou agentes de suspensão. De preferência, o óleo ou ácido gordo é não volátil, incluindo óleos naturais ou sintéticos, ácidos gordos, mono-, di- ou tri-glicéridos.

Para injeção, a formulação farmacêutica pode ser

um pó adequado para reconstituição com uma solução apropriada tal como descrito acima. Exemplos destes incluem, mas não estão limitados a pós liofilizados, secos por rotação ou secos por atomização, pós amorfos, granulados, precipitados ou partículas. Para injeção, as formulações podem conter opcionalmente estabilizadores, modificadores de pH, tensoactivos, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes. Os compostos podem ser formulados para administração parentérica por injeção tal como por injeção bolus ou perfusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode estar em ampolas ou em recipientes multi-dose.

Para administração rectal, as formulações farmacêuticas podem ser na forma de um supositório, uma pomada, um enema, um comprimido ou um creme para a libertação de composto nos intestinos, curvatura sigmoideia e/ou recto. Os supositórios rectais são preparados por mistura de um ou mais compostos da presente invenção, ou dos sais farmacêuticamente aceitáveis ou tautómeros do composto, com veículos aceitáveis, por exemplo, manteiga de cacau ou polietileno glicol, que está presente numa fase sólida a temperaturas normais de armazenagem e está presente numa fase líquida às temperaturas adequadas para libertar um fármaco no interior do corpo, tal como no recto. Os óleos também podem ser utilizados na preparação de formulações do tipo de gelatina mole e supositórios. Água, soro fisiológico, dextrose aquosa e soluções de açúcares relacionados, e gliceróis podem ser utilizados na preparação de

formulações em suspensão que também podem conter agentes de suspensão tais como pectinas, carbómeros, metil celulose, hidroxipropil celulose ou carboximetilcelulose, bem como tampões e conservantes.

Para além das formas de dosagem representativas descritas acima, os excipientes e veículos farmacêuticamente aceitáveis são geralmente conhecidos pelos especialistas na matéria e são por isso incluídos na presente invenção. Esses excipientes e veículos estão descritos, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

As formulações da invenção podem ser concebidas para serem de actuação curta, de libertação rápida, de actuação longa e de libertação prolongada tal como descrito adiante. Assim, as formulações farmacêuticas também podem ser formuladas para libertação controlada ou para libertação lenta.

As presentes composições também podem compreender, por exemplo, micelas ou lipossomas, ou alguma outra forma encapsulada, ou podem ser administradas numa forma de libertação prolongada para proporcionar uma armazenagem e/ou efeito de libertação prolongada. Por isso, as formulações farmacêuticas podem ser comprimidas em pastilhas ou cilindros e implantadas intramuscularmente ou subcutaneamente como injeções de depósito ou como implantes tais como "stents". Esses implantes podem empregar materiais

inertes conhecidos tais como silicones e polímeros biodegradáveis.

As dosagens específicas podem ser ajustadas dependendo das condições da doença, idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, e dieta do doente, intervalos da dose, vias de administração, velocidade de excreção, e associações de fármacos. Qualquer das formas de dosagem acima referidas contendo quantidades eficazes está bem dentro dos limites de experimentação de rotina e portanto bem dentro do âmbito da presente invenção.

Uma dose terapeuticamente eficaz pode variar dependendo da via de administração e forma de dosagem. O composto ou compostos preferidos da presente invenção é uma formulação que apresente um índice terapêutico elevado. O índice terapêutico é a razão da dose entre os efeitos tóxico e terapêutico que pode ser expressa como a razão entre LD_{50} e ED_{50} . A LD_{50} é a dose letal para 50% da população e a ED_{50} é a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população. A LD_{50} e a ED_{50} são determinadas por procedimentos farmacêuticos correntes em culturas de células de animais ou animais experimentais.

"Tratamento" dentro do contexto da presente invenção significa um alívio de sintomas associados a uma patologia ou doença, ou a paragem da progressão ou agravamento dos sintomas, ou prevenção ou profilaxia da

patologia ou doença. Por exemplo, no contexto do tratamento de doentes com necessidade de um inibidor de VEGF-RTK, o tratamento com sucesso pode incluir uma redução da proliferação de capilares que alimentam um tumor ou tecido doente, um alívio de sintomas relacionados com um crescimento canceroso ou tumor, proliferação de capilares, ou tecido doente, uma paragem da proliferação capilar, ou uma paragem da progressão de uma doença, tal como cancro, ou do crescimento de células cancerosas. Tratamento pode também incluir a administração das formulações farmacêuticas da presente invenção em associação com outras terapêuticas. Por exemplo, os compostos e formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administrados antes, durante ou depois do procedimento cirúrgico e/ou terapêutica com radiação. Os compostos da invenção também podem ser administrados em conjunto com outros medicamentos anticancerígenos, incluindo os utilizados na terapêutica anti-sentido e génica. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser administrados em conjunto com fármacos anti-cancerígenos tais como 5-FU e/ou CPT-11. Foram observados efeitos sinérgicos quando 5-FU e/ou CPT-11 foram administrados juntamente com os compostos da presente invenção tais como 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona.

A utilização num método de tratamento de um doente com necessidade de um inibidor da tirosina quinase receptora do factor de crescimento do endotélio vascular inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma

formulação farmacêutica de acordo com a invenção a um doente dela necessitado.

A utilização num método para inibição do crescimento do tumor num doente inclui a administração de uma quantidade eficaz do composto ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável a um doente que tem um tumor.

A utilização num método para inibição da proliferação dos capilares de um doente inclui a administração de uma quantidade eficaz do composto ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável a um doente dela necessitado.

Um método de preparação de formulações farmacêuticas inclui a mistura de qualquer dos compostos acima descritos com um veículo farmacêuticamente aceitável e água ou uma solução aquosa.

A presente invenção, assim descrita genericamente, será mais facilmente compreendida por referência aos exemplos seguintes, que são proporcionados a título de ilustração e não têm a intenção de ser limitativos da presente invenção.

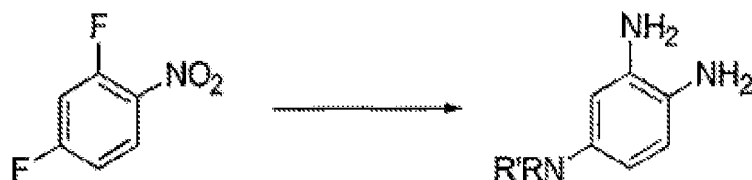
EXEMPLOS

São utilizadas as seguintes abreviaturas nos Exemplos:

ATP:	trifosfato de adenosina
BSA:	albumina de soro de bovino
DMA:	N,N-dimetilacetamida
DMF:	N,N-dimetilformamida
dppf:	1,1' (difenilfosfino) ferroceno
DTT:	DL-ditiotreitol
EDTA:	Ácido etilenodiaminatetraacético
EtOAc:	Acetato de etilo
EtOH:	Etanol
HBTU:	Hexafluorofostato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio
valor da IC ₅₀ :	concentração de inibidor que provoca uma redução de 50% de uma actividade medida.
LiHMDS:	Bis (trimetilsilil)amida de lítio
MeOH:	metanol
NMP:	N-metilpirrolidona
THF:	tetra-hidrofurano

Os compostos foram designados utilizando o programa Nomenclator (v.3.0 & v.5.0) de CmemInovation Software, Inc., e ACD/Name v.4.53.

Os vários materiais de partida aril diaminas utilizados para sintetizar acetatos de benzimidazole podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, preparados por métodos conhecidos por um especialista na matéria ou preparados pelos seguintes Métodos gerais 1-15.

Método 1

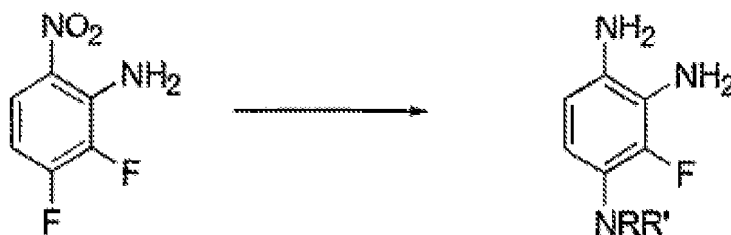
2,4-Difluoronitrobenzeno (1,0 eq) foi colocado num balão de fundo redondo seco, equipado com um condensador de gelo seco carregado com acetona e gelo seco. Condensou-se amoníaco dentro do balão e a solução resultante foi agitada a refluxo durante 7 horas. Formou-se um precipitado amarelo dentro de 1 hora. Após 7 horas, o condensador foi removido e o amoníaco líquido foi deixado evaporar ao longo de várias horas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, (hexanos:acetato de etilo 85:15, produto com $R_f = 0,32$, contaminante com $R_f = 0,51$); GC/MS m/z 156,1 (M⁺), R_t 11,16 minutos.

A 5-fluoro-2-nitrofenilamina resultante (1,0 eq) e uma amina (1,1 eq) e.g. N-metil piperazina, foram dissolvidas em NMP e adicionou-se trietilamina (2,0 eq). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C durante 3 horas. A solução foi então arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com água. O precipitado resultante foi filtrado e seco em vácuo para dar o produto 2-nitro-diamino. Alternativamente, o mesmo produto pode ser obtido a partir de 5-cloro-2-nitrofenilamina disponível comercialmente, em condições idênticas, com excepção do aquecimento à

temperatura de 130°C durante 1-2 dias. Em alguns exemplos, o deslocamento na 5-fluoro-2-nitrofenilamina ou na 5-cloro-2-nitrofenilamina pode ser feito em amina pura (5 eq) a 100°C ou 130°C, respectivamente. O produto é isolado de modo idêntico. LC/MS m/z 237,1 (MH⁺), Rt 1,304 minutos.

A nitroamina (1,0 eq) e Pd a 10% sobre C (0,1 eq) foram suspensos em etanol anidro à temperatura ambiente. O balão de reacção foi evacuado e subsequentemente cheio com H₂. A mistura resultante foi então agitada em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. A solução resultante foi filtrada através de Celite e concentrada em vácuo para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

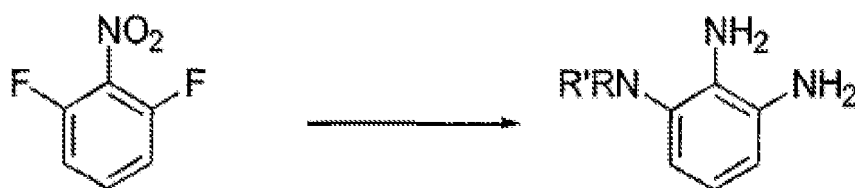
Método 2



Um balão de fundo redondo foi carregado com 2,3-difluoro-6-nitrofenilamina (1 eq) e NMP suficiente para fazer uma suspensão viscosa. Adicionou-se uma amina (5 eq) e.g. N-metil piperazina e a solução foi aquecida a 100°C. Após 2 horas, a solução foi arrefecida e vertida em água. Formou-se um sólido amarelo vivo que foi filtrado e seco. A nitroamina a foi reduzida como no Método 1 para dar o

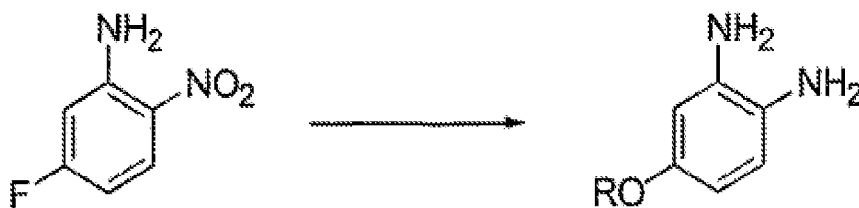
produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 225,1 (MH⁺), Rt 0,335 minutos.

Método 3



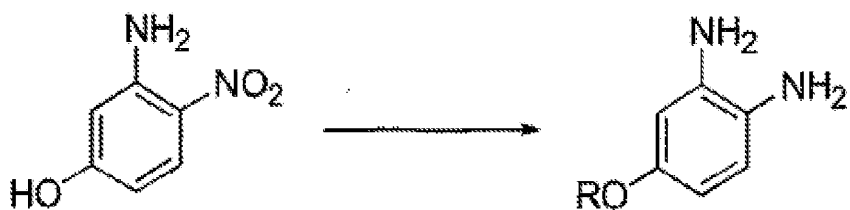
A uma solução de 1, 3-difluoro-2-nitrobenzeno 0,1 M em DMF adicionou-se Et₃N (2 eq) seguida por uma amina (1 eq), e.g. morfolina. A mistura foi agitada durante 18 horas e em seguida foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. LC/MS m/z 227,2 (MH⁺), Rt 2,522 minutos. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. Condensou-se amoníaco dentro de uma bomba contendo o produto em bruto. A bomba foi selada e aquecida a 100°C (a 400 psi). Após 72 horas a bomba foi deixada arrefecer e o amoníaco foi evaporado para dar um sólido avermelhado. A nitroamina foi reduzida como no Método 1 para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 194,1 (MH⁺), Rt 1,199 minutos.

Método 4



A uma solução com agitação de NMP contendo NaH (1,3 eq) adicionou-se um álcool (1,0 eq), e.g. 2-metiloxi-etanol. A mistura resultante foi depois agitada durante 30 minutos. Adicionou-se então lentamente uma suspensão de 5-fluoro-2-nitrofenilamina em NMP. A mistura foi então aquecida a 100°C. Após 2 horas, a mistura reaccional foi arrefecida e adicionou-se água. A mistura foi então filtrada e o sólido retido foi lavado com água e purificado por cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo:hexano 1:1). LC/MS m/z 213,2 (MH⁺), Rt 2,24 minutos. A nitroamina foi reduzida como no Método 1 para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 183,1 (MH⁺), Rt 0,984 minutos.

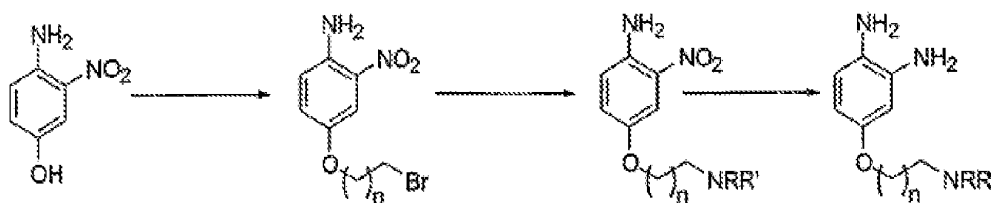
Método 5



Adicionou-se azodicarboxilato de diisopropilo (1,15 eq) gota a gota a uma solução com agitação de 4-amino-3-nitrofenol (1,0 eq), trifenilfosfina (1,1 eq) e um álcool, e.g. N-(2-hidroxietil)morfolina (1,0 eq), em tetra-hidrofurano a 0°C. A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂/metanol 98:2) para dar 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina como um óleo vermelho acastanhado escuro. LC/MS m/z 268,0 (MH⁺), Rf 1,015

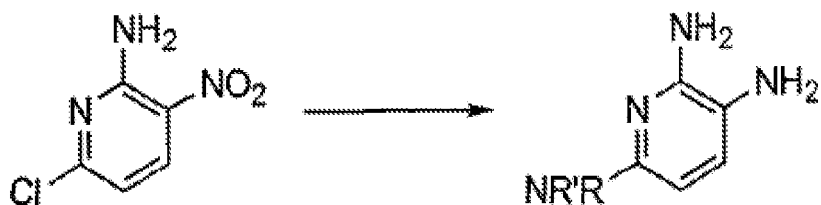
minutos. A nitroamina foi reduzida como no Método 1, para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 238,3 (MH⁺), Rt 0,295 minutos.

Método 6



A um balão carregado com 4-amino-3-nitrofenol (1 eq), K_2CO_3 (2 eq) e 2-butanona adicionou-se um dibrometo de alquilo, e.g. 1,3-dibromopropano (1,5 eq). A mistura resultante foi então aquecida a 80°C durante 18 horas. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada, concentrada e diluída com água. A solução foi então extraída com CH_2Cl_2 (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para dar um sólido que foi depois lavado com pentano. LCMS m/z 275,1 (MH⁺), Rt 2,74 minutos.

Uma solução de acetonitrilo do brometo preparado acima, uma amina, e.g. pirrolidina (5 eq), Cs_2CO_3 (2 eq) e Bu_4NI (0,1 eq) foi aquecida a 70°C durante 48 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com água e concentrado para dar a nitroamina desejada, 2-nitro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenilamina. LCMS m/z 266,2 (MH⁺), Rt 1,51 minutos. A nitroamina foi reduzida como no Método 1, para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

Método 7

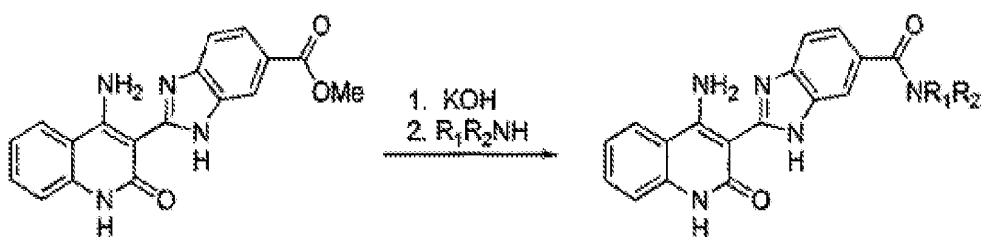
A uma suspensão de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) em acetonitrilo adicionou-se uma amina, *e.g.* morfolina (4 eq). A mistura reaccional resultante foi agitada a 70°C durante 5 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter para dar o composto desejado como um pó amarelo vivo. LC/MS *m/z* 225,0 (MH⁺), Rt 1,79 minutos. A nitroamina foi reduzida como no Método 1 para se obter o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

Método 8

Um fenol (1 equivalente) e 5-cloro-2-nitro anilina (1 equivalente) foram dissolvidos em DMF e adicionou-se K₂CO₃ sólido (2 equivalentes) numa porção. A mistura reaccional foi aquecida a 120°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambien-

te, a maior parte do DMF foi removido por destilação e adicionou-se água ao resíduo para se obter um precipitado. O sólido foi seco e purificado por cromatografia em gel de sílica (2-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar o produto desejado. A nitroamina foi reduzida como no Método 1 para dar o produto em bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

Método 9

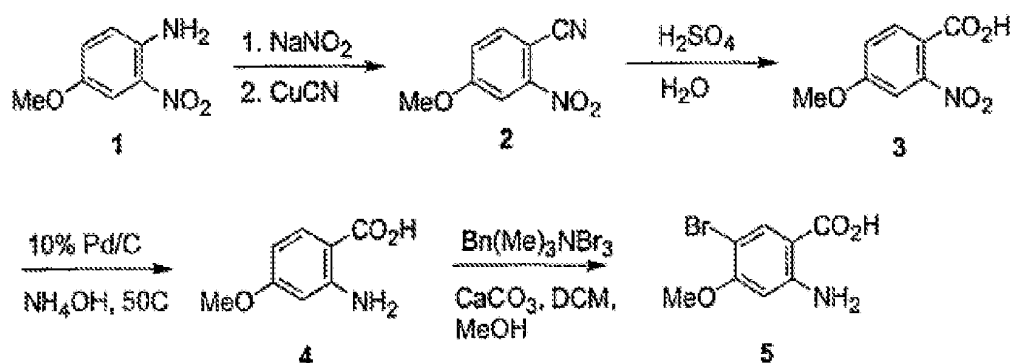


Além disso, a introdução de substituintes no anel de benzimidazole não necessita de estar limitada às fases iniciais da síntese e pode surgir após a formação do anel de quinolina. Por exemplo, o éster metílico em bruto ilustrado na figura acima foi dissolvido numa mistura 1:1 de EtOH e KOH aquoso a 30% e agitado de um dia para o outro à temperatura de 70°C. A mistura reaccional foi então arrefecida e acidificada com HCl 1 N para dar um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco para dar ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxílico ácido 2-(4-amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazole-6-carboxílico como um sólido castanho. LC/MS *m/z*: 321,1 (MH⁺), *R_t* 2,26 minutos.

Uma mistura de ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxílico (1 eq), a amina (1 eq), EDC (cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, 1,2 eq), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazole, 1,2 eq) e trietilamina (2,5 eq) em DMF foi agitada a 23°C durante 20 h. A mistura reaccional foi partilhada entre água e acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas. Adicionou-se água e o precipitado assim formado foi separado por filtração e seco para dar o produto desejado.

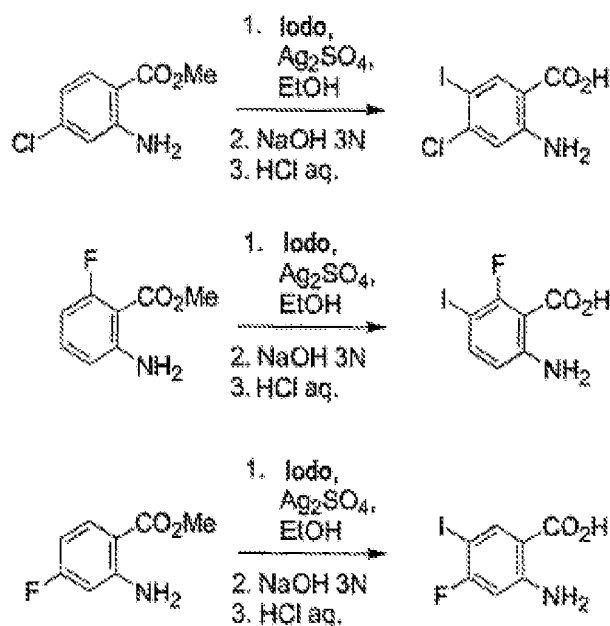
Os vários materiais de partida ácidos 2-amino-benzóicos utilizados para sintetizar anidridos isatóicos podem ser obtidos de fontes comerciais, preparados por métodos conhecidos por um perito na arte, ou preparados através dos Métodos gerais seguintes 10-11. Os métodos gerais de síntese de anidrido isatóico estão descritos em *Med. Chem.* 1981, 24(6), 735 e *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565.

Método 10



Os compostos 1-3 foram preparados utilizando procedimentos semelhantes como encontrados na patente U.S. N° 4287341. O composto 3 foi reduzido utilizando condições correntes de hidrogenação com Pd/C a 10% em NH_4OH a 50°C durante 48 horas. O produto foi precipitado por neutralização com ácido acético glacial, filtração e lavagem com água e éter. Os rendimentos foram de cerca de 50%. O composto 5 foi preparado de um modo semelhante ao descrito na patente U.S. N° 5716993.

Método 11

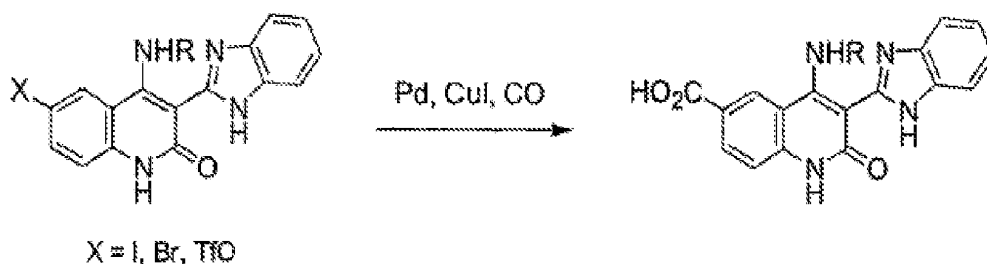


Iodação de compostos contendo anilina: a iodação foi realizada por um procedimento semelhante ao descrito em *J. Med. Chem.* 2001, 44, 6, 917-922. O éster antranílico em EtOH foi adicionado a uma mistura de sulfato de prata (1 equivalente) e I_2 (1 equivalente). A reacção estava tipi-

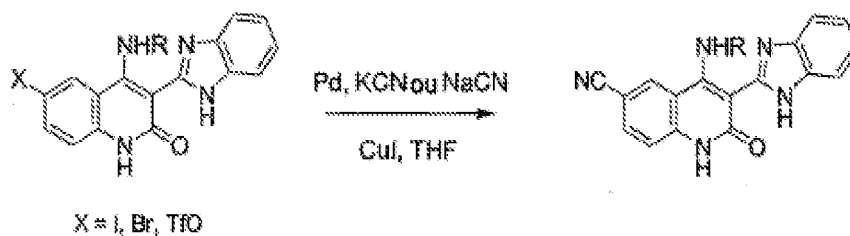
camente terminada após 3 horas à temperatura ambiente. A reacção foi filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi retomado em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3x), água (3x), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x), seco (MgSO_4), filtrado e concentrado. O produto em bruto (~5 g) foi dissolvido em MeOH (60-100 mL), NaOH 6 N (25 mL) e água (250 mL). As reacções foram tipicamente efectuadas após aquecimento a 70-80°C durante 4 horas. A mistura reaccional foi extraída com EtOAc (2x), neutralizada com solução aquosa de HCl, filtrada para recolher os sólidos, e os produtos sólidos foram lavados com água. Os produtos foram secos em vácuo.

Em vários casos, as substituições no anel de quinolina também podem ser introduzidas após acoplamento tal como ilustrado nos métodos gerais 12-15.

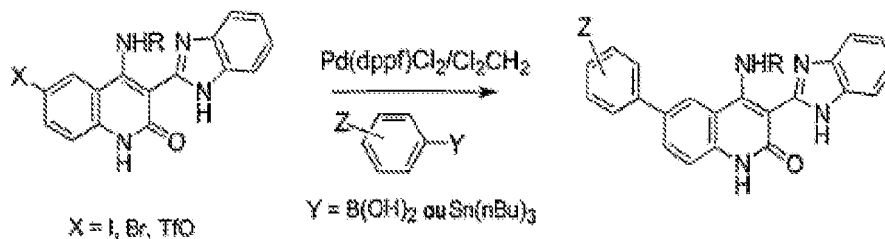
Método 12



A conversão dos halogenetos em C-6 ou C-7 num grupo ácido foi realizada utilizando procedimentos das seguintes referências - Koga, H. et al., *Tet. Let.*, 1995, 36, 1, 87-90 e Fukuyama, T. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3125-3126.

Método 13

A conversão dos halogenetos em C-6 ou C-7 num grupo ciano foi realizada utilizando procedimentos da seguinte referência - Anderson, B. A. et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8224-828.

Método 14

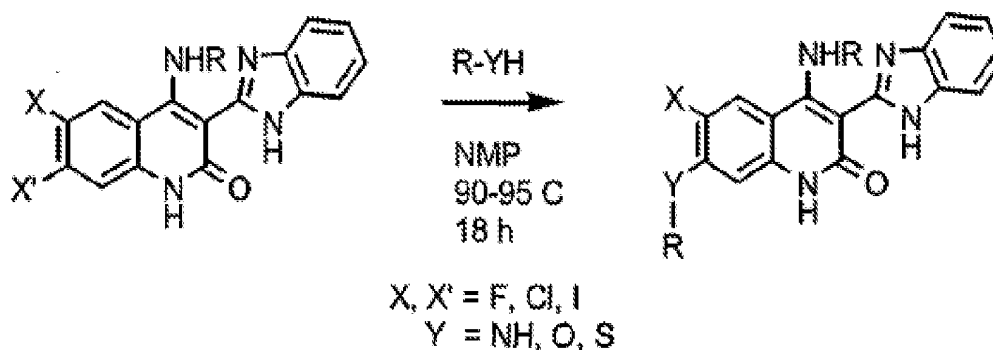
Conversão dos halogenetos em C-6 ou C-7 num grupo arilo foi realizada utilizando procedimentos convencionais de Stille ou Suzuki, tal como descrito adiante.

Método de Suzuki: a um frasco de 1 dracma (4 mL) adicionou-se sequencialmente a quinolona (1 equivalente), ácido borónico (1,2-1,5 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂.Cl₂CH₂ (0,2 equivalentes), DMF (0,5-1 mL) e TEA (4 equivalentes). A reacção foi purgada com árgon, tapada e aquecida a 85°C

durante 12 horas. Uma vez terminada, a reacção é arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de um disco de filtro de seringa. A solução límpida é depois neutralizada com TFA (algumas gotas) e injectada directamente num HPLC preparativo. Os produtos são liofilizadas até à secura.

Método de Stille: a um frasco de 1 dracma (4 mL) adicionou-se sequencialmente a quinolona (1 equivalente), reagente de estanho (1,8 equivalentes), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{Cl}_2\text{CH}_2$ (0,2 equivalentes) e DMF (0,5-1 mL). A reacção foi purgada com árgon, tapada e aquecida a 60-85°C durante 4 horas. Uma vez terminada, a reacção é arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de um disco de filtro de seringa. A solução límpida é depois neutralizada com TFA (algumas gotas) e injectada directamente num HPLC preparativo. Os produtos são liofilizadas até à secura.

Método 15



Uma di-halogeno-quinolona tal como uma difluoro-quinolona (12-15 mg) foi colocada num frasco de 1 dracma (2

mL). NMP (seca e pré-purgada com árgon durante 5 minutos) foi adicionada ao frasco (0,5 mL). O reagente amina (40-50 mg) foi em seguida adicionado. Se a amina era um sal de HCl, a reacção foi neutralizada com TEA (~1,2-1,5 equivalentes). A reacção foi purgada de novo com árgon durante cerca de 5 segundos, e imediatamente tapada. A reacção foi tipicamente aquecida num bloco de aquecimento a 90-95°C durante 18 horas. A reacção foi acompanhada por HPLC ou LCMS. Após a recolha de amostras para HPLC, o frasco foi de novo purgado com árgon e tapado. Alguns parceiros de acoplamento demoraram 24 ou 48 horas para que a reacção ficasse completa. Com aminas menos nucleófilas como o pirrole foi necessária a adição de uma base forte para completar a reacção. Nestes casos, adicionou-se carbonato de cézio (2 equivalentes com base na amina utilizada) à reacção. Uma vez terminada, a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de um disco de filtro de seringa. A solução límpida foi então neutralizada com TFA (algumas gotas) e injectada directamente num HPLC preparativo. Os produtos foram liofilizadas até à secura.

Exemplo comparativo 1

2-Benzimidazol-2-ilacetato de etilo

Uma solução de 1,2-fenilenodiamina (1,0 eq) e cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (1,3 eq) em etanol foi agitado a 90°C de um dia para o outro.

A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente foi removido em vácuo. Adicionou-se água e CH_2Cl_2 ao resíduo. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido. O sólido recuperado foi utilizado sem purificação. LC/MS m/z 205,2 (MH+), R_t 1,44 minutos.

5-(4-Metilpiperazinil)-2-nitrobenzenocarbonitrilo

5-Fluoro-2-nitrobenzenocarbonitrilo (1,02 eq) e de N-metilpiperazina (1,0 eq) foram dissolvidos em NMP. Adicionou-se trietilamina (2.1 eq) e a solução resultante foi aquecida a 100°C durante 1 hora. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em H_2O . Formou-se um precipitado que foi filtrado para dar o produto desejado como um sólido verde. LC/MS m/z 247,3 (MH+), R_t 1,46 minutos.

2-Amino-5-(4-metilpiperazinil)benzenocarbonitrilo

5-(4-Metilpiperazinil)-2-nitrobenzenocarbonitrilo (1,0 eq) foi dissolvido em EtOAc. O balão foi purgado com azoto e adicionou-se Pd a 10% sobre C (0,1 eq). O balão foi evacuado e purgado com H_2 três vezes. A mistura resultante foi agitada durante três dias à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de Celite e a camada do filtro foi lavada com EtOAc. O solvente foi removido em vácuo para dar um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH: Et_3N :EtOAc 5:1:95) para dar o

produto desejado como um sólido amarelo. LC/MS m/z 217,3 (MH⁺), Rt 0,95 minutos.

Método A

4-Amino-3-benzimidazol-2-il-6-(4-metil-piperazinil)hidroquinolin-2-ona

2-Benzimidazol-2-ilacetato de etilo (1,1 eq) e 2-amino-5-(4-metilpiperazinil)benzenocarbonitrilo (1,0 eq) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano e depois adicionou-se SnCl₄ (11 eq). A mistura foi aquecida a refluxo de um dia para o outro. Após arrefecimento, a mistura foi concentrada em vácuo, adicionou-se NaOH (3 M) ao sólido e aqueceu-se a mistura a 80°C durante 0,5 horas. O sólido foi filtrado e lavado sequencialmente com H₂O, CH₂Cl₂ e acetona. LC/MS indicou que o produto estava presente na camada de acetona e no sólido. Estas fracções foram combinadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (5-10% de MeOH em CH₂Cl₂ com 1% de Et₃N) para dar o produto desejado. LC/MS m/z 375,4 (MH⁺), Rt 1,65 minutos.

Exemplo comparativo 2

6-Amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo

4-(Hidroxietil)morfolina (1,02 eq) foi adicionada a NaH (1,2 eq) em NMP. Após 10 minutos, adicionou-se 6-amino-2-fluorobenzenocarbonitrilo (1,0 eq) em NMP. A

mistura resultante foi aquecida a 100°C durante 1 hora. A mistura foi então arrefecida e vertida em H₂O. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar uma goma castanha. O material em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH:Et₃N/EtOAc 5:1:95) para dar o produto desejado. LC/MS *m/z* 248,3 (MH⁺), Rt 1,26 minutos.

4-Amino-3-benzimidazol-2-il-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1, Método A utilizando 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo. LC/MS *m/z* 406,4 (MH⁺), Rt 1,67 minutos.

Exemplo 3

4-(2-Morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina

Azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 eq) foi adicionado gota a gota a uma solução com agitação de 4-amino-3-nitrofenol (1,0 eq), trifenilfosfina (1,1 eq) e N-(2-hidroxietil)morfolina (1,0 eq) em THF a 0°C. A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e deixada com agitação durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica

(CH₂Cl₂:MeOH 98:2) para dar um óleo castanho avermelhado escuro. LC/MS *m/z* 268,0 (MH⁺), Rt 1,01 minutos.

4-(2-Morfolin-4-iletoxi)benzeno-1,2-diamina

A uma solução de 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina (1,0 eq) em EtOH adicionou-se Pd/c (0,1 eq). O recipiente da reacção foi repetidamente purgado com azoto, depois agitado em atmosfera de hidrogénio (1 atm) durante 18 horas. O produto foi filtrado através de uma camada de Celite e a camada foi lavada com EtOH. A diamina foi utilizada sem purificação. LC/MS *m/z* 238,3 (MH⁺), Rt 0,295 minutos.

2-[5-(2-Morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]-acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1 utilizando 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzeno-1,2-diamina. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂:MeOH:EtOAc 10:1:2) para dar um óleo de cor castanha avermelhada escura. LC/MS *m/z* 334,4 (MH⁺) Rt 1,08 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]-6-nitro-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como

descrito no Exemplo 1, Método A, utilizando 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato de etilo e 5-nitro-antranilonitrilo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (5-10% de MeOH em CH₂Cl₂ com 1% de Et₃N) para dar o produto desejado. LC/MS *m/z* 451,2 (MH⁺), *Rt* 1,89 minutos.

Exemplo 4

4-Amino-5-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1, Método A, utilizando 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato de etilo e 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo. LC/MS *m/z* 535,4 (MH⁺), *Rt* 1,44 minutos.

Exemplo 5

Ácido 2-[(etoxicarbonil)metil]benzimidazole-5-carboxílico

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1 utilizando ácido 3,4-diaminobenzóico. O material em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para dar o produto desejado na forma de um sólido branco a esbranquiçado. LC/MS *m/z* 249,1 (MH⁺), *Rt* 1,35 minutos.

**2-[5-(N,N-dimetilcarbamoíl)benzimidazol-2-il]-
acetato de etilo**

Ácido 2-[(etoxicarbonil)metil]benzimidazole-5-carboxílico (1,0 eq) foi dissolvido em THF. Adicionou-se HBTU (1,15 eq) e diisopropiletilamina (2,0 eq), a que se seguiu dimetilamina (2,0 m em THF, 1,1 eq). A reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para dar o composto desejado. LC/MS *m/z* 276,2 (MH⁺) 1,18 minutos.

[2-(4Amino-2-oxo-(3-hidroquinolil))benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-carboxamida.

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1, Método A, utilizando 2-[5-(N,N-dimetilcarbamoíl)benzimidazol-2-il]acetato de etilo e antranilonitrilo. O sólido resultante foi recolhido por filtração e lavado com água seguida por acetona para dar o produto desejado como um sólido branco. LC/MS *m/z* 348,3 (MH⁺), Rt 1,87 minutos.

Exemplo 6

4-Amino-3-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)benzimidazol-2-il] hidroquinolin-2-ona.

Ácido 2-[(etoxicarbonil)metil]benzimidazole-5-

carboxílico (1,0 eq) de ácido foi dissolvido em THF. Adicionou-se HBTU (1,1 eq) e diisopropiletilamina (2,0 eq), seguidos por morfolina (1,1 eq). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias, em seguida foi concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (5-10% de metanol/diclorometano). As fracções contendo o produto foram concentradas e dissolvidas em 1,2-dicloroetano anidro. Adicionou-se antranilonitrilo (1,0 eq), seguido por SnCl_4 (5,0 eq) e a reacção foi aquecida a 90°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo resultante foi redissolvido em NaOH (2 M) e aquecido a 90°C durante 4 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o sólido resultante foi recolhido e lavado com água seguida por acetona para se obter o produto desejado, LC/MS m/z 390,2 (MH+), Rt 1,95 minutos.

Exemplo comparativo 7

4-Bromobenzene-1,2-diamina

Uma solução de 4-bromo-2-nitroanilina (1,0 eq) e SnCl_2 (2,2 eq) em EtOH foi aquecida a refluxo durante 3 horas. Após este período de tempo, a solução foi vertida sobre gelo, ajustou-se a pH 10 com NaOH 2 M e extraiu-se com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas. O óleo castanho resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0-50% de EtOAc:hexanos) para se obter um sólido amarelo claro. LC/MS m/z 187,1 (MH+), Rt 1,33 minutos.

2-Nitro-4-(2-tienil)fenilamina

4-Bromo-2-nitroanilina (1,0 eq) e Na_2CO_3 (2,0 eq) foram dissolvidos em DMF/ H_2O (5:1) à temperatura ambiente. Fez-se borbulhar azoto através da mistura reaccional durante 5 minutos e adicionou-se $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,1 eq). Após agitação a 23°C durante aproximadamente 10 minutos, adicionou-se ácido 2-tiofenoborónico (1,1 eq de ácido) em DMF e a reacção foi aquecida a 90°C durante 12 horas. Após este período de tempo, a solução foi concentrada e submetida a partição entre EtOAc e H_2O . As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas a pressão reduzida. O resíduo preto resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0-20% de EtOAc:hexanos) para se obter um sólido cor de laranja. LC/MS m/z 221,1 (MH⁺), Rt 2,67 minutos.

2-[5-(2-Tienil)benzimidazol-2-il]acetato de etilo

2-Nitro-4-(2-tienil)fenilamina (1,0 eq) e Pd a 10% sobre C (0,1 eq) foram suspensos em EtOH anidro à temperatura ambiente. O balão de reacção foi evacuado e, subsequentemente, cheio com H_2 . A mistura resultante foi deixada com agitação em atmosfera de hidrogénio durante 3 horas. Adicionou-se então cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (2,0 eq) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 12 horas. Após este período

de tempo, a solução foi filtrada através de uma camada de Celite, concentrada, dissolvida em 50 mL de HCl 2 N e lavada com CH₂Cl₂. A camada aquosa foi levada a pH 12 com NH₄OH (aq) concentrado e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas para dar um óleo castanho que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para dar um sólido amarelo, LC/MS *m/z* 287,1 (MH⁺), Rt 1,98 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-tienil)benzimidazol-2-il]hidro-quinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1, Método A, utilizando 2-[5-(2-tienil)-benzimidazol-2-il]acetato de etilo e antranilnitrilo. LC/MS *m/z* 359,2 (MH⁺), Rt 2,68 minutos.

Exemplo 8

5-Fluoro-2-nitrofenilamina

2,4-Difluoronitrobenzene (1,0 eq) foi colocado num balão de fundo redondo seco equipado com um condensador de gelo seco carregado com acetona/gelo seco. Condensou-se amoníaco dentro do balão e a solução resultante foi agitada a refluxo durante 7 horas. Formou-se um precipitado amarelo dentro de 1 hora. Após 7 horas, o condensador foi retirado e deixou-se evaporar o amoníaco líquido ao longo de várias horas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia

"flash" sobre gel de sílica, (hexanos:EtOAc 85:15, produto a $R_f = 0,32$, contaminantes a $R_f = 0,51$). GC/MS m/z 156,1 (M⁺), R_t 11,16 minutos.

2-Nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina

5-Fluoro-2-nitrofenilamina (1,0 eq), 1H-1,2,4-triazole (3,0 eq) e NaH (3,0 eq) em NMP foram aquecidos a 100°C durante 1 hora. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida lentamente sobre água gelada. O precipitado resultante foi filtrado e seco em vácuo para dar o produto desejado. O sólido resultante foi recristalizado de EtOH para dar o produto puro como um sólido amarelo vivo. LC/MS m/z 206,2 (MH⁺), R_t 1,88 minutos.

2-{5-[1-(1,2,4-Triazolil)]benzimidazol-2-il}acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando 2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina. LC/MS m/z 272,1 (MH⁺), R_t 1,19 minutos.

4-Amino-3-{5-[1-(1,2,4-triazolil)]benzimidazol-2-il}hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1, Método A, utilizando 2-{5-[1-(1,2,4-triazolil)]benzimidazol-2-il}acetato de etilo e antranilo-

nitrilo. O sólido em bruto foi recolhido e purificado por cromatografia em gel de sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ 92:7:1). LC/MS m/z 344,3 (MH+), R_t 2,01 minutos.

Exemplo 9

Método B

N-(4-Cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)acetamida

Adicionou-se LiHMDS (2,5 eq) a 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato de etilo (1,0 eq) em THF a -78°C . Após 1 hora, adicionou-se 2-amino-5-clorobenzenocarbonitrilo (0,82 eq) em THF. A reacção foi deixada a aquecer a 23°C e agitada de um dia para o outro. A mistura resultante foi neutralizada com NH_4Cl (solução aquosa saturada) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para dar um sólido castanho. O material em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc:hexano 5:1) para dar o produto desejado. LC/MS m/z 396,1 (MH+), R_t 1,79 minutos.

4-Amino-6-cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

N-(4-Cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)acetamida (1,0 eq) foi aquecida em NaOMe

(0,5 M em MeOH, 18 eq) a 70°C durante 2 horas. A mistura resultante foi arrefecida e o sólido resultante foi filtrado e lavado com água para dar o produto desejado, LC/MS m/z 396,4 (MH⁺), Rt 2,13 minutos.

Exemplo 10

2-Nitro-5-piperidilfenilamina

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 8 utilizando piperidina (3,0 eq, o excesso actua como base em vez de NaH). O produto desejado foi obtido como um sólido cristalino amarelo. LC/MS m/z 222,2 (MH⁺), Rt 2,53 minutos.

2-(5-Piperidilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando 2-nitro-5-piperidilfenilamina. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS m/z 288,3 (MH⁺), Rt 1,31 minutos.

4-Amino-3-(5-piperidilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B, utilizando 2-(5-piperidilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo e antranilo-nitrilo. A amida acíclica em bruto foi utilizada no passo de

ciclicização com NaOMe. O produto desejado foi obtido após purificação por cromatografia em gel de sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ 96,5:3,0:0,5, R_f 0,2). LC/MS m/z 360,4 (MH+), R_t 1,83 minutos.

Exemplo 11

[1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il]dimetilamina

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 8 utilizando 3-(dimetilamino)-pirrolidina (3,0 eq, o excesso de amina foi utilizado como base em vez de NaH). LC/MS m/z 251,3 (MH+), R_t 1,25 minutos.

2-{5-[3-(Dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7, utilizando [1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il]dimetilamina. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS m/z 317,4 (MH+), R_t 1,36 minutos.

2-{5-[3-(Dimetilamino)pirrolidinil] benzimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil)acetamida

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B, utilizando 2-{5-[3-

(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}acetato de etilo. LC/MS m/z 423,4 (MH⁺), Rt 1,67 minutos.

4-Amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]-benzimidazol-2-il}-6-cloro-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B utilizando 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil)acetamida. LC/MS m/z 423,4 (MH⁺), Rt 1,71 minutos.

Exemplo comparativo 12

2-[5-(Dimetilamino)benzimidazol-2-il]acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando (3-amino-4-nitrofenil)-dimetilamina. A película castanha dourada resultante foi purificada por cromatografia em gel de sílica (MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂ 5:1:94) para dar o produto desejado. LC/MS 248,3 m/z (MH⁺), Rt 1,24 minutos.

2-[5-(Dimetilamino)benzimidazol-2-il]-N(2-cianofenil)acetamida

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B, utilizando 2-[5-(dime-

tilamino)benzimidazol-2-il]acetato de etilo e antranilonitrilo. LC/MS m/z 320,2 (MH⁺), Rt 1,68 minutos.

**4-Amino-3-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]-
hidroquinolin-2-ona**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B utilizando 2-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]-N-(2-cianofenil)acetamida. LC/MS m/z 320,2 (MH⁺), Rt 1,72 minutos.

Exemplo 13

2-(5-Cianobenzimidazol-2-il)acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando 4-amino-3-nitro-benzonitrilo. LC/MS m/z 230,2 (MH⁺), Rt 1,29 minutos.

**2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazole-5-
carbonitrilo**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B, utilizando 2-(5-cianobenzimidazol-2-il)acetato de etilo e antranilonitrilo (não se observou amida acíclica pelo que o passo de NaOMe não foi necessário). LC/MS m/z 302,3 (MH⁺), Rt 2,62 minutos.

Exemplo 14**2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazole-5-carboxamidina**

2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazole-5-carbonitrilo (1,0 eq) em EtOH foi colocado numa bomba de vidro, arrefecido até 0°C e fez-se borbulhar HCl(g) durante 15 minutos. A bomba foi então selada, levada até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOH numa bomba de vidro e arrefecido até 0°C. NH₃(g) foi borbulhado durante 15 minutos e a bomba foi selada e aquecida a 80°C durante 5 horas. O solvente foi removido em vácuo e o produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa. LC/MS *m/z* 319,2 (MH⁺), Rt 1,70 minutos.

Exemplo 15**4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 9, Método B utilizando antranilonitrilo. A amida acíclica em bruto foi utilizada sem purificação adicional no passo de ciclização com NaOMe. O produto impuro final foi purificado por HPLC de fase inversa (DMSO/5% de TFA). LC/MS *m/z* 406,4 (MH⁺), Rt 1,56 minutos.

Exemplo 16**5-Morfolin-4-il-2-nitrofenilamina**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 8 utilizando morfolina (3,0 eq, o excesso de amina foi utilizado como base em vez de NaH). LC/MS m/z 224,1 (MH⁺), Rt 1,89 minutos.

2-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando 5-morfolin-4-il-2-nitrofenilamina. O óleo amarelo em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 89,5:10:0,5) para dar o produto desejado como um sólido amarelo. LC/MS m/z 290,3 (MH⁺), Rt 1,31 minutos.

Método C**4-Hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona**

A uma solução de 2-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo (1,0 eq de acetato) em THF anidro a -78°C em atmosfera de azoto adicionou-se LiHMDS (1 M em

THF, 3,1 eq) e a solução foi agitada durante 1 hora. Uma solução de 1-benzilbenzo[d]1,3-oxazaper-hidroíno-2,4-diona (1,05 eq) em THF anidro foi em seguida adicionada gota a gota e a solução resultante foi deixada a aquecer até 0°C ao longo de 1 hora. A mistura resultante foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (4 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas em vácuo e o material em bruto foi dissolvido em tolueno e aquecido a refluxo durante 16 horas. O tolueno foi removido em vácuo e o material em bruto foi utilizado sem purificação adicional. O produto foi obtido como um sólido branco. LC/MS *m/z* 453,1 (MH⁺), *Rt* 2,91 minutos.

**4-Hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-
hidroquinolin-2-ona**

4-Hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona (1,0 eq) em bruto foi dissolvida em ácido trifluorometanossulfônico e aquecida a 40°C durante 16 horas. A solução resultante foi diluída com água e neutralizada com NaOH(aq) 6 N, com o que se formou um precipitado amarelo. O sólido em bruto foi isolado por centrifugação e purificado por HPLC de fase inversa, para dar o produto desejado como um sólido amarelo vivo. LC/MS *m/z* 363,3 (MH⁺), *Rt* 1,77 minutos.

Exemplo 17**N-[1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*terc*-butoxi)carboxamida**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 8 utilizando 3-(*terc*-butoxicarbonil-amino)pirrolidina (1,01 eq) com diisopropil-etilamina (2,0 eq) como a base (em vez de NaH). O produto foi obtido como um sólido cristalino cor de laranja, LC/MS *m/z* 323,3 (MH⁺), Rt 2,53 minutos.

2-(5-{3-[(*terc*-Butoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}-benzimidazol-2-il)acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando N-[1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*terc*-butoxi)carboxamida. O produto foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS *m/z* 323,3 (MH⁺), Rt 2,53 minutos.

3-[5-(3-Aminopirrolidinil)benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 16, Método C, utilizando acetato de 2-(5-{3-[(*terc*-butoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}benzimidazol-2-il)acetato de etilo. O produto foi obtido como um sólido amarelo após clivagem do grupo

benzilo (ver procedimento no Exemplo 15). LC/MS 362,3 m/e 355 (MH+), Rt 1,55 minutos.

Exemplo 18

(3-Amino-4-nitrofenil) [2-(dimetilamino)etil]- metilamina

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 8 utilizando 1,1,4-trimetiletileno-diamina (1,01 eq) com diisopropiletilamina (2,0 eq) como a base (em vez de NaH). O produto foi obtido como um sólido cristalino amarelo vivo. LC/MS m/z 239,3 (MH+), Rt 1,29 minutos.

2-(5-{[2-(Dimetilamino)etil]metilamino}- benzimidazol-2-il)acetato de etilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 7 utilizando (3-amino-4-nitrofenil)[2-(dimetilamino)etil]metilamina. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS m/z 305,2 (MH+), Rt 1,17 minutos.

3-(5-{[2-(Dimetilamino)etil]metilamino}- benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 16, Método C, utilizando acetato de 2-

(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-acetato de etilo. O produto foi obtido como um sólido amarelo pálido. LC/MS m/z 468,4 (MH⁺), Rt 2,26 minutos,

3-(5-{[2-(Dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-4-hidroxihidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 16, Método C utilizando 3-(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-4-hidroxil-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar o produto como um sólido amarelo, LC/MS m/z 378,4 (MH⁺), Rt 1,99 minutos.

Exemplo 19

Método D

4-Cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

Uma solução de 4-hidroxil-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona (1,0 eq) e POCl₃ num balão de fundo redondo seco foram aquecidos a 80°C durante 2 horas. O excesso de POCl₃ foi removido em vácuo e o material em bruto foi desactivado com água. O produto em bruto foi recolhido por filtração e purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH:CH₂Cl₂ 1:9).

Isolou-se 4-cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona como um sólido vermelho. LC/MS m/z 471,4 (MH⁺), Rt 2,35 minutos.

4-[(2-Metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

Uma solução de 4-cloro-3-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona (1,0 eq) e EtOH foi tratada com 2-metoxietil-amina (10 eq) à temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 16 horas e depois o solvente foi removido em vácuo. O sólido em bruto foi sonicado em água, filtrado, sonificada em hexanos, e novamente filtrado. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 510,4 (MH⁺), Rt 2,20 minutos.

4-[(2-Metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

4-[(2-Metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona foi desbenzilada utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16 para produzir o composto em epígrafe, LC/MS m/z 420,2 (MH⁺), Rt 1,57 minutos. 4-[(2-Hidroxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona foi produzida como um produto secundário (ver adiante).

4-[(2-Hidroxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-il-benzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um produto secundário da desbenzilação de 4-[(2-metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16 e foi isolado por HPLC de fase inversa como um sólido amarelo, LC/MS m/z 406,2 (MH⁺), Rt 1,39 minutos.

Exemplo 20

4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando o-metil-hidroxilamina. O produto foi utilizado sem purificação.

4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 4-(metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 392,2 (MH⁺), Rt 1,82 minutos.

Exemplo 21

3-{[3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}piperidinocarboxilato de terc-butilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-terc-butoxicarbonil-3-aminopiperidina. O produto foi utilizado sem purificação.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-(3-piperidilamino)hidroquinolin-2-ona

O produto foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 3-{[3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}piperidinocarboxilato de terc-butilo utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. O grupo t-butoxicarbonilo é removido nas condições reacionais. LC/MS m/z 445,4 (MH⁺), R_t 1,73 minutos.

Exemplo 22

3-([3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino)metil)piperidinocarboxilato de terc-butilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como

descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-*terc*-butoxicarbonil-3-aminometilpiperidina. O produto foi utilizado sem purificação.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(3-piperidilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 3-([3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]-amino)metil)piperidinocarboxilato de *terc*-butilo utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS *m/z* 459,6 (MH⁺), Rt 1,71 minutos.

Exemplo 23

4-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1,1-dimetiletilenodiamina. O produto foi utilizado sem purificação.

4-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 4-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidro-

quinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 433,4 (MH⁺), Rt 1,55 minutos.

Exemplo 24

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 2-aminometiltetra-hidrofurano. O produto foi utilizado sem purificação.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 446,5 (MH⁺), Rt 2,19 minutos.

Exemplo 25

4-[[2-(Metilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-terc-

butoxicarbonil-1-metiletilenodiamina. O produto foi utilizado sem purificação.

4-{[2-(Metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 4-{[2-(metilamino)-etil]-amino}-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. O grupo t-butoxicarbonilo é removido nas condições reacionais. LC/MS m/z 419,4 (MH⁺), R_t 1,50 minutos.

Exemplo 26

3-{[3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}pirrolidinocarboxilato de terc-butilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-terc-butoxicarbonil-3-aminopirrolidina. O produto foi utilizado sem purificação.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 3-{[3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}-pirro-

lidinocarboxilato de *terc*-butilo utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS *m/z* 431,4 (MH⁺), *Rt* 1,50 minutos.

Exemplo 27

4-[(*(2S)*-2-Amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando (*2S*)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metilpentilamina. O produto foi utilizado sem purificação.

4-[(*(2S)*-2-Amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 4-[(*(2S)*-2-amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS *m/z* 461,4 (MH⁺), *Rt* 1,78 minutos.

Exemplo 28

4-[(*(2S)*-2-Amino-3-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona protegida com *t*-butoxicarbonilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando (2*S*)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutilamina. O produto foi utilizado sem purificação.

4-[(2*S*)-2-Amino-3-metilbutil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo após desbenzilação de 4-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. O grupo t-butoxicarbonilo é removido nas condições reacionais. LC/MS *m/z* 447,5 (MH⁺), Rt 2,96 minutos.

Exemplo 29

4-Amino-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D, utilizando amoníaco num tubo de vidro selado. O produto foi utilizado sem purificação.

4-Amino-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo vivo após desbenzilação de 4-amino-3-(5-morfolin-4-

ilbenzimidazol-2-il)-1-benzil-hidroquinolin-2-ona utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16 e purificação por HPLC de fase inversa. LC/MS m/z 362,3 (MH⁺), Rt 1,61 minutos.

Exemplo comparativo 30

3-Benzimidazol-2-il-4-hidroxi-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 16, Método C, utilizando 2-benzimidazol-2-ilacetato de etilo. O produto foi obtido como um sólido branco e utilizado sem purificação adicional. LC/MS m/z 368,4 (MH⁺), Rt 2,99 minutos.

3-(Benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 3-benzimidazol-2-il-4-hidroxi-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O produto em bruto foi utilizado sem purificação.

Exemplo comparativo 31

3-Benzimidazol-2-il-4-(metilamino)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado

tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando metilamina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O produto foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 291,3 (MH+), Rt 1,64 minutos.

Exemplo comparativo 32

3-Benzimidazol-2-il-4-(etilamino)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando etilamina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 305,3 (MH+), Rt 2,01 minutos.

Exemplo comparativo 33

3-Benzimidazol-2-il-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 2-aminometiltetra-hidrofurano e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo,

utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 361,2 (MH⁺), Rt 1,74 minutos.

Exemplo comparativo 34

3-Benzimidazol-2-il-4-[(4-piperidilmetil)amino] hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe protegido foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-*terc*-butoxicarbonil-4-aminometilpiperidina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desprotecção e desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 374,3 (MH⁺), Rt 1,29 minutos.

Exemplo comparativo 35

3-Benzimidazol-2-il-4-[(4-fluorofenil)amino]- hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 4-fluoroanilina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 371,2 (MH⁺), Rt 1,92 minutos.

Exemplo comparativo 36**3-Benzimidazol-2-il-4-(metoxiamino)hidroquinolin-2-ona**

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando o-metil-hidroxilamina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 307,3 (MH⁺), Rt 1,77 minutos.

Exemplo comparativo 37**3-Benzimidazol-2-il-4-(benzimidazol-6-ilamino)-hidroquinolin-2-ona**

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 5-aminobenzimidazole e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 393,4 (MH⁺), Rt 1,41 minutos.

Exemplo comparativo 38**3-Benzimidazol-2-il-4-(fenilamino)hidroquinolin-2-ona**

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando anilina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 353,4 (MH⁺), Rt 2,38 minutos.

Exemplo comparativo 39

3-Benzimidazol-2-il-4-(quinuclidin-3-ilamino)-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 3-aminoquinuclidina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 386,4 (MH⁺), Rt 1,82 minutos.

Exemplo comparativo 40

3-Benzimidazol-2-il-4-[(imidazol-5-ilmetil)-amino]hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 4-

aminometil-1H-imidazole e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 357,4 (MH⁺), Rt 1,34 minutos.

Exemplo comparativo 41

3-Benzimidazol-2-il-4-(morfolin-4-ilamino)hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 4-aminomorfolina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido após desbenzilação como um sólido amarelo, utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 362,4 (MH⁺), Rt 1,42 minutos.

Exemplo comparativo 42

3-Benzimidazol-2-il-4-hidrazino-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe benzilado foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando hidrazina e 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido como um

sólido amarelo após desbenzilação utilizando o procedimento descrito no Exemplo 16. LC/MS m/z 292,3 (MH⁺), Rt 1,19 minutos.

Exemplo comparativo 43

3-Benzimidazol-2-il-2-oxo-hidroquinolino-4-carbonitrilo

3-Benzimidazol-2-il-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona (1 eq) foi dissolvida em DMA e adicionou-se CuCN (10 eq) numa porção. A mistura reaccional foi agitada a 90°C de um dia para o outro. A mistura resultante foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, adicionou-se água e o precipitado cor de laranja foi removido por filtração. O sólido foi tratado com uma solução de FeCl₃ hidratado a 70°C durante 1 hora. A suspensão foi centrifugada e a solução removida. O sólido remanescente foi lavado com HCl 6 N (2 vezes), solução saturada de Na₂CO₃ (2 vezes), água (2 vezes) e liofilizada. O pó resultante foi dissolvido em 1 mL de ácido triflico e aquecido a 60°C de um dia para o outro. A mistura resultante foi arrefecida a 0°C e adicionou-se água lentamente. Adicionou-se LiOH saturado gota a gota à suspensão até um pH de 8, depois o sólido foi filtrado e lavado com água (3 vezes). A purificação por HPLC de fase inversa deu o produto desejado, LC/MS m/z 287,1 (MH⁺), Rt 1,89 minutos.

Exemplo comparativo 44**2-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 1 utilizando 4,5-dimetilbenzeno-1,2-diamina. O óleo amarelo em bruto foi primeiro purificado por cromatografia em gel de sílica (CH_2Cl_2 :MeOH:Et₃N 96,5:3,0:0,5), e depois por recristalização de tolueno para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido. LC/MS m/z 233,1 (MH⁺), Rt 1,73 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 16, Método C, utilizando 2-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)acetato de etilo. O material em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica CH_2Cl_2 :MeOH 98,5:1,5 para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo, LC/MS m/z 396,2 (MH⁺), Rt 3,60 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzil-hidroquinolin-2-ona

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 3-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzil-hidroquinolin-2-ona. O composto em epígrafe foi obtido como um sólido amarelo alaranjado. LC/MS m/z 414,2 (MH⁺), Rt 2,47 minutos.

3-{[3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}piperidinocarboxilato de terc-butilo

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 19, Método D utilizando 1-terc-butoxicarbonil-3-aminopiperidina. O material em bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂:MeOH 99:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo, LC/MS *m/z* 578,5 (MH⁺), Rt 3,05 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-(3-piperidil-amino)hidroquinolin-2-ona

3-{[3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-benzil-4-hidroquinolil]amino}piperidinocarboxilato de terc-butilo foi desbenzilado tal como descrito no Exemplo 16. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para se obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo. LC/MS *m/z* 388,4 (MH⁺), Rt 1,61 minutos.

Exemplo comparativo 45

3H-Imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilacetonitrilo

Cianoacetato de etilo (1,5 eq) e 2,3-diaminopiridina (1 eq) foram aquecidos a 185°C durante 30 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura

ambiente e o sólido preto foi triturado com éter. O produto desejado foi assim obtido como um pó castanho escuro. LC/MS m/z 159,1 (MH⁺), Rt 0,44 minutos.

3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato de etilo

3H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetoneitrilo foi suspenso em EtOH e fez-se borbulhar HCl gasoso durante 3 horas. A suspensão inicialmente pareceu dissolver-se, mas começou a formar-se um precipitado quase imediatamente. A mistura reaccional foi arrefecida até 0°C e adicionou-se cuidadosamente uma solução de NaHCO₃ saturada fria. Também se adicionou NaHCO₃ sólido para levar o pH a um valor de 7,6. A fase aquosa foi então extraída com EtOAc e os extractos orgânicos foram secos (Na₂SO₄). Após evaporação do solvente a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (10% de MeOH em CH₂Cl₂ com 1% de Et₃N) para dar o produto desejado como um sólido castanho claro, LC/MS m/z 206,1 (MH⁺), Rt 0,97 minutos.

4-Amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-quinolin-2-(1H)-ona

Adicionou-se LiHMDS (3,0 eq) a 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato de etilo (1,0 eq) em THF a -78°C. Após 20 minutos, adicionou-se uma solução de 2-aminobenzenocarbonitrilo (1,1 eq) em THF. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante 3 horas, e depois submetida a refluxo de um

dia para o outro. A mistura foi arrefecida até 0°C e desactivada com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Formou-se um precipitado, que foi removido por filtração, e foi lavado repetidamente com éter para dar o composto desejado como um sólido castanho claro. LC/MS *m/z* 278,2 (MH⁺), *Rt* 1,82 minutos.

Exemplo comparativo 46

6-Morfolin-4-il-3-nitropiridin-2-amina

Adicionou-se morfolina (4 eq) a uma suspensão de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) em CH₃CN e a mistura reaccional foi agitada a 70°C durante 5 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter para dar o composto desejado como um pó amarelo vivo. LC/MS *m/z* 225,0 (MH⁺), *Rt* 1,79 minutos.

(5-Morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)acetato de etilo

A uma solução 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1,0 eq) em EtOH adicionou-se Pd/C (0,1 eq). O vaso de reacção foi repetidamente purgado com hidrogénio e depois agitado sob uma atmosfera de hidrogénio (1 atm) durante 18 horas. Adicionou-se cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (2,0 eq) numa porção e a mistura reaccional foi aquecida a refluxo de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente,

filtrada através de uma camada de celite e a camada foi lavada com EtOH. Após evaporação do solvente a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (5% de MeOH em CH₂Cl₂ com 1% de Et₃N) para dar o produto desejado como um sólido castanho. LC/MS *m/z* 291,3 (MH⁺), *Rt* 1,71 minutos.

**4-Amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]-
piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona**

O composto em epígrafe foi sintetizado tal como descrito no Exemplo 45, com o método E utilizando acetato de 2-(5-morfolin-4-ilimidazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetato de etilo e 2-aminobenzenocarbonitrilo, com um procedimento de processamento modificado. Após desactivação com uma solução saturada de cloreto de amónio aquoso, as duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. Depois de deixado em repouso, formou-se um sólido e separou-se por precipitação dos extractos orgânicos. O precipitado, um sólido castanho-escuro, foi separado por filtração e seco. A purificação por cromatografia de fase inversa deu o produto desejado como um sólido avermelhado. LC/MS *m/z* 363,2 (MH⁺), *Rt* 2,20 minutos.

Exemplo comparativo 47

**4-Amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-
(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona**

Adicionou-se LiHMDS (3,0 eq) a 3H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-ilacetato de etilo (1,0 eq) em THF a -78°C . Após 20 minutos, adicionou-se uma solução de 2-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]benzonitrilo (1,1 eq) em THF. A mistura resultante foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante 2 horas e depois foi aquecida a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi arrefecida até 0°C e desactivada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5 vezes) e os extractos orgânicos foram recolhidos, secos (Na_2SO_4) e concentrados. O produto em bruto foi purificado por HPLC. LC/MS m/z 391,2 (MH^+), R_t 2,35 minutos.

Exemplo comparativo 48

{5-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il} acetato de etilo

Dissolveu-se 6-cloro-3-nitro-2-aminopiridina (1,0 eq) e 3-(dimetilamino)pirrolidina (1,1 eq) em CH_3CN e adicionou-se diisopropiletilamina (2,0 eq). A mistura reaccional foi aquecida a 70°C de um dia para o outro. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com éter e água e seco em vácuo (LC/MS m/z 252,2 (MH^+), R_t 1,09 minutos). O produto isolado (1,0 eq) e Pd/C a 10% (0,1 eq) foram suspensos em EtOH anidro à temperatura ambiente. O balão de reacção foi evacuado e subsequentemente cheio com H_2 . A mistura resultante foi deixada com agitação em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. Adicionou-

se então cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (2,0 eq) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo de um dia para o outro. A solução foi então filtrada através de Celite e evaporada a pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em CH_2Cl_2 e adicionou-se NH_4OH concentrado até se obter um pH de 11. O NH_4Cl assim formado foi separado por filtração. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi seca (Na_2SO_4). A evaporação do solvente e a trituração do resíduo com éter deu um pó verde-claro. LC/MS m/z 318,1 (MH+), R_t 1,11 minutos.

4-Amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}quinolin-2(1H)-ona

Adicionou-se LiHMDS (3,5 eq) a acetato de {5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato de etilo (1,0 eq) em THF a -40°C . Após 10 minutos, adicionou-se uma solução de 2-aminobenzenocarbonitrilo (1,1 eq) em THF. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante 1 h e depois aquecida a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e desactivada com NH_4Cl (aquoso saturado). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5 vezes). O produto separa-se da solução orgânica durante as extracções. A evaporação do solvente a pressão reduzida produziu um sólido castanho que foi repetidamente triturado com MeOH e acetona para dar um pó amarelo esverdeado. LC/MS m/z 390,2 (MH+), R_t 1,48 minutos.

Exemplo comparativo 49**2-(4-Etilpiperazinil)-6-nitrobenzenocarbonitrilo**

2,6-Dinitrobenzenocarbonitrilo (1,0 eq) e etilpiperazina (3,6 eq) foram dissolvidos em DMF. Aqueceu-se a solução resultante ao 90°C durante 2 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em H₂O. Formou-se um precipitado que foi filtrado para dar o produto desejado como um sólido castanho. LC/MS *m/z* 260,1 (MH⁺), Rt 1,69 minutos.

6-Amino-2-(4-etilpiperazinil)benzenocarbonitrilo

Dissolveu-se 2-(4-etilpiperazinil)-6-nitro-benzenocarbonitrilo (1,0 eq) em EtOH e EtOAc. O balão foi purgado com N₂ e adicionou-se Pd/C a 105 (0,1 eq). O balão foi evacuado e purgado com H₂ três vezes. A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de Celite e a camada do filtro foi lavada com EtOAc. O solvente foi removido em vácuo para dar o produto desejado como um sólido amarelo. LC/MS *m/z* 231,2 (MH⁺), Rt 1,42 minutos.

4-Amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-etilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona

Adicionou-se *t*-BuLi (3,1 eq) a 2-benzimidazol-2-ilacetato de etilo (1,0 eq) e 6-amino-2-(4-etilpiper-

zinil)benzenocarbonitrilo (1,0 eq) em THF a 0°C. A reacção foi agitada de um dia para o outro. A mistura resultante foi neutralizada com NH₄Cl (aquoso saturado) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar um sólido castanho. O material em bruto foi triturado com CH₂Cl₂ e MeOH para dar um sólido castanho dourado. LC/MS *m/z* 389,1 (MH⁺), *Rt* 1,805 minutos.

Exemplos 50-154

Os materiais de partida 2-aminobenzonitrilos ou anidridos isatóicos utilizados para sintetizar os Exemplos 50-154 são facilmente reconhecido por um perito na arte. Estão disponíveis comercialmente ou são sintetizados seguindo os exemplos apresentados acima (e.g. Exemplos 1, 2 e 49). O anidrido 6-cloro-1-(fenilmetil)-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona foi sintetizado seguindo os métodos gerais de síntese de anidridos isatóicos descritos em *J. Med. Chem.* 1981, 24(6), 735 e *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565.

Os acetatos de benzimidazole foram formados fazendo reagir aril-diaminas com cloridrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo tal como ilustrado no Exemplo 1. As diaminas necessárias utilizadas na síntese são também facilmente reconhecidas por um especialista na matéria e podem ser sintetizadas seguindo Métodos 1-9. Os anidridos

isatóicos foram condensados com os acetatos de benzimidazole utilizando os Métodos C e D. Os 2-aminobenzonitrilos foram condensados com os acetatos de benzimidazole utilizando o Método B, o método de condensação do Exemplo 49, ou o processo geral descrito a seguir.

Método E

Adicionou-se LiHMDS (3-4 eq) ao acetato de benzimidazole (1,0 eq) em THF (a uma temperatura constante na gama de -78°C a 0°C). Após 20 minutos, adicionou-se então uma solução de 2-aminobenzonitrilo (1,1 eq) em THF. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante 1-3 horas e foi depois aquecida a aproximadamente 40°C-65°C (1 hora a 12 horas). A mistura foi arrefecida a 0°C e foi desactivada com NH₄Cl (aquoso saturado). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ ou EtOAc, e os extractos orgânicos foram recolhidos, secos (Na₂SO₄), e filtrados. A evaporação do solvente a pressão reduzida e a purificação do resíduo por cromatografia em gel de sílica ou HPLC deu os produtos 4-amino quinolinonas.

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH ⁺)
50	4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	389,4
exemplo comparativo 51	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
exemplo comparativo 52	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
exemplo comparativo 53	3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-quinolin-2(1H)-ona	374,2

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo comparativo 54	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona	408,1
55	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1-metilquinolin-2(1H)-ona	403,2
56	4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2-(1H)-ona	361,2
exemplo comparativo 57	4-amino-3-[6-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2-(1H)-ona	368,2
58	4-amino-{5-[(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389,4
59	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	375,2
60	4-amino-3-(6-metil-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	376
61	4-amino-3-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	390,1
62	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	408,2
63	4-amino-3-{5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	376,2
64	4-amino-3-[5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389,2
65	4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389,2
66	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423
67	{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il}acetato de etilo	447,2
68	4-amino-3-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	403,1
69	3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona	403,3
70	4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443,3

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 71	ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxílico	321,2
72	4-amino-5-(metiloxi)-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405,3
73	4-amino-3-{6-[4-(1-metiletil)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403,3
74	ácido {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il}acético	419,2
exemplo com- parativo 75	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	386,1
exemplo com- parativo 76	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona	386,1
77	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389,1
78	4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimetil-amino)metil]-5-metil-morfolin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	433,3
79	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	409,2
80	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423,1
81	4-amino-5,6-dicloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	457,2
82	4-amino-5,6-dicloro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443,2
exemplo com- parativo 83	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	384,2
exemplo com- parativo 84	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-quinolin-2(1H)-ona	390,1
exemplo com- parativo 85	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	362,2
exemplo com- parativo 86	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona	390,2
exemplo com- parativo 87	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	384,1

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
88	4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2 (1H) -ona	469,2
exemplo comparativo 89	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2 (1H) -ona	307,1
exemplo comparativo 90	4-amino-3-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2 (1H) -ona	321,1
91	4-amino-3-{5-[(2R,6S) -2,6-dimetil-morfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-(metiloxi)quinolin-2 (1H) -ona	420,2
exemplo comparativo 92	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2 (1H) -ona	362,2
exemplo comparativo 93	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(2R,6S) -2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2 (1H) -ona	390,2
exemplo comparativo 94	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2 (1H) -ona	375,1
95	4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2 (1H) -ona	430
96	3-{5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2 (1H) -ona	391,3
97	4-amino-3-{5-[(3-pirrolidin-1-il-propil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2 (1H) -ona	404
98	4-amino-3-{5-[(3-morfolin-4-ilpropil)-oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2 (1H) -ona	420,4
99	4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2 (1H) -ona	380
100	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-6-fluoroquinolin-2 (1H) -ona	407
exemplo comparativo 101	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2 (1H) -ona	295
102	4-amino-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2 (1H) -ona	380
103	4-amino-3-{5-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2 (1H) -ona	377
104	4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2 (1H) -ona	398

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
105	4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393
106	4-amino-3-(5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	351
107	4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	411
108	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	407,1
109	4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2H-ona	393,1
110	4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	409,1
111	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	407,1
112	4-amino-5-cloro-3-{5-[3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423,1
113	4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	441
exemplo comparativo 114	4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	391,2
115	4-amino-3-(6-tiomorfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	378,4
116	4-amino-3-[5-(4-ciclo-hexil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443,1
117	4-amino-3-{6-[3-(dietilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	417,1
118	4-amino-3-[6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	438,3
exemplo comparativo 119	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-quinolin-2(1H)-ona	376,3
exemplo comparativo 120	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona	410,2
121	2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida	431,3

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
122	4-amino-3-(4-{[4-(1-metiletil)-piperazin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	431,3
123	4-amino-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	420,2
124	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-1H-benzimidazol-2-il]-quinolin-2(1H)-ona	471,1
125	4-amino-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	403,3
126	4-amino-3-[5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	394,5
127	3-{5-[(4-acetilpiperazin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-4-aminoquinolin-2(1H)-ona	431,3
128	4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimetil-amino)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417,4
129	4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417,4
130	4-amino-3-(5-{[4-(dimetilamino)-piperidin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	431,4
131	2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxilato de etilo	353,2
132	4-amino-3-[5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	415,5
133	4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	370,2
134	4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	435,5
135	2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-benzimidazole-5-carboxamida	405,3
136	2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida	417,2
137	4-amino-3-{5-[(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	415,2
138	4-amino-3-{5-[(4-ciclo-hexilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	471,6

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
139	4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-iletil)-amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403,2
140	4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-amino}piperidino-1-carboxilato de etilo	447,3
141	4-amino-3-[5-[(5R)-5-(metiloxi)-metil]pirrolidin-3-il]amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405,2
142	4-amino-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	383,3
143	4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	375,2
144	4-amino-5-fluoro-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona	401,3
145	4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino}piperidino-1-carboxilato de etilo	465,5
146	4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-quinolin-2(1H)-ona	393,3
exemplo comparativo 147	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	357,1
exemplo comparativo 148	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona	357,1
exemplo comparativo 149	4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	357,1
150	N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-3-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida	333,1
exemplo comparativo 151	4-amino-3-(5-tien-2-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	359,2
152	2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazole-5-sulfonamida	384,1
153	4-amino-6-iodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	501,1
154	4-amino-3-(5-{2-[(dimetilamino)-metil]morfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	419,2

Exemplos 155-270

Os Exemplos 155 a 270 apresentados na Tabela seguinte foram sintetizados utilizando os métodos descritos acima tais como os Métodos 1-15 e os apresentados nos Esquemas e outros Exemplos ou modificados como evidente para uma pessoa com conhecimentos correntes na arte utilizando materiais disponíveis comercialmente.

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 155	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-iodoquinolin-2(1H)-ona	547
exemplo com- parativo 156	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	431
exemplo com- parativo 157	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona	401
exemplo com- parativo 158	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
exemplo com- parativo 159	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
exemplo com- parativo 160	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	465
exemplo com- parativo 161	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolino-6-carbonitrilo	411
exemplo com- parativo 162	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
exemplo com- parativo 163	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-bis(metiloxy)quinolin-2(1H)-ona	447
exemplo com- parativo 164	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona	455
exemplo com- parativo 165	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-4-carboxamida	531

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 166	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-hidroxipropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	478
exemplo com- parativo 167	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	448
exemplo com- parativo 168	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
exemplo com- parativo 169	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
exemplo com- parativo 170	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	491
exemplo com- parativo 171	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona	471
exemplo com- parativo 172	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-metiloxi]fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
exemplo com- parativo 173	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	490
exemplo com- parativo 174	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	423
exemplo com- parativo 175	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
exemplo com- parativo 176	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-3-carboxamida	531
exemplo com- parativo 177	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
exemplo com- parativo 178	6-(3-acetilfenil)-4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
exemplo com- parativo 179	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
exemplo com- parativo 180	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-il-quinolin-2(1H)-ona	491

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo comparativo 181	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	460
exemplo comparativo 182	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-6-il]fenil}acetamida	521
exemplo comparativo 183	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2(1H)-ona	503
exemplo comparativo 184	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	472
exemplo comparativo 185	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-piridin-2-iletil)-amino]quinolin-2(1H)-ona	525
exemplo comparativo 186	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-piperidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	488
exemplo comparativo 187	6-cloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	298
exemplo comparativo 188	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-4-carboxilato de etilo	560
exemplo comparativo 189	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(1-benzotien-2-il)quinolin-2(1H)-ona	519
exemplo comparativo 190	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	474
exemplo comparativo 191	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]-quinolin-2(1H)-ona	532
exemplo comparativo 192	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	494
exemplo comparativo 193	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-3-carboxilato de etilo	560

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 194	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona	491
exemplo com- parativo 195	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-metilpropil)amino]-quinolin-2(1H)-ona	476
exemplo com- parativo 196	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
exemplo com- parativo 197	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4-dicloro- fenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	532
exemplo com- parativo 198	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-quinolin-2(1H)-ona	531
exemplo com- parativo 199	3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(dimetil-amino)quinolin-2(1H)- ona	305
exemplo com- parativo 200	4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-f]-quinolin-2-il)quinolin- 2(1H)-ona	329
exemplo com- parativo 201	4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)- ona	279
exemplo com- parativo 202	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H- benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-6- il]benzóico	525
exemplo com- parativo 203	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzi- midazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6- il]benzamida	524
exemplo com- parativo 204	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H- benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6- il]fenil}acetamida	538
exemplo com- parativo 205	ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H- benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-6- il]benzóico	525
exemplo com- parativo 206	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H- benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-6- il]benzóico	525
exemplo com- parativo 207	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H- benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6- il]fenil}acetamida	538

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 208	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)quinolin-2(1H)-ona	511
exemplo com- parativo 209	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinoline-7-carbonitrilo	411
exemplo com- parativo 210	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	417
exemplo com- parativo 211	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]benzamida	506
exemplo com- parativo 212	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	434
exemplo com- parativo 213	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	464
exemplo com- parativo 214	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-ona	555
exemplo com- parativo 215	ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico	573
exemplo com- parativo 216	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperidin-1-il-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico	590
exemplo com- parativo 217	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-quinolin-2(1H)-ona	571
exemplo com- parativo 218	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona	401
exemplo com- parativo 219	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
exemplo com- parativo 220	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metil-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	374
exemplo com- parativo 221	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
exemplo com- parativo 222	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
exemplo com- parativo 223	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	396

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
exemplo com- parativo 224	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-pirrolidin-3-ilamino quinolin-2(1H)-ona	382
exemplo com- parativo 225	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	439
226	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
227	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-2-(fenilmetil)amino)quinolin-2(1H)-ona	494
228	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
229	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
230	6-cloro-4-{[2-(dimetilamino)etil]-amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	468
231	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
232	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-fenilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
233	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-fenilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
234	4-[(1R,2R)-2-aminociclo-hexil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
235	4-[(4-aminociclo-hexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
236	4-[(2S)-2-amino-3-metilbutil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	482
237	4-[(4-(aminometil)fenil)metil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	516
238	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-fenilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	480
239	{[(1R)-1-(aminometil)propil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	468
240	4-[(1S)-2-amino-1-(fenilmetil)etil]-amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	530

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH ⁺)
241	6-cloro-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona	537
242	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-{[1-(fenil-metil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2(1H)-ona	570
243	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	524
244	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]quinolin-2(1H)-ona	508
245	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	488
246	6-cloro-4-{[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	505
247	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	488
248	6-cloro-4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	454
249	6-cloro-4-{[2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-5-il]metil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	624
250	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
251	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	466
252	4-{[1R,2R]-2-aminociclo-hexil]amino}-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	507
253	4-[(4-aminociclo-hexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	507
254	4-{[4-(aminometil)fenil]metil]amino}-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	529
255	6-cloro-4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	467
256	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-quinolin-2(1H)-ona	550

(continuação)

Exemplo	Nome	LC/MS m/z (MH+)
257	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[1-(fenil-metil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2(1H)-ona	583
258	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	507
259	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	479
260	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	493
261	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	508
262	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
263	7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
264	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	507
265	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona	493
266	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona	493
267	6-cloro-4-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	521
268	6-cloro-4-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	521
269	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-metiloxi]fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
270	6-(3-aminofenil)-4-[(3S)-1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	478

Procedimentos de ensaio

Ensaaios de quinase *in vitro* para tirosinas quinases receptoras

A actividade de quinase de várias proteínas tirosina quinases pode ser medida proporcionando ATP e um substrato contendo tirosina de péptido ou proteína adequado, e testando a transferência da unidade de fosfato para o resíduo de tirosina. As proteínas recombinantes correspondendo aos domínios citoplasmáticos dos receptores flt-1 (VEGFR1), KDR (VEGFR2) e bFGF foram expressas em células de insecto Sf9 utilizando um sistema de expressão de Baculovírus (Invitrogen) e purificadas através de uma interacção anticorpo Glu (para construções marcadas com epitopo Glu) ou por cromatografia de iões metálicos) ou por cromatografia (para construções marcadas com His6). Para cada ensaio, os compostos de teste foram diluídos em série em DMSO e depois misturados com um tampão de reacção de quinase apropriado mais ATP. A quinase de proteína e um substrato de péptido biotinilado adequado foram adicionados para dar um volume final de 100 µL, as reacções foram incubadas durante 1-2 horas à temperatura ambiente e paradas pela adição de 50 µL de EDTA 45 mM, Hepes 50 mM pH 7,5. A mistura reaccional parada (75 µL) foi transferida para uma placa de microtitulação revestida com estreptavidina (Boehringer Mannheim) e incubada durante 1 hora. O produto péptido fosforilado produto foi medido com o sistema de fluorescência resolvida no tempo DELFIA (Wallac),

utilizando um anticorpo PT66 anti-fosfotirosina marcado com Eu com a modificação de que o tampão de ensaio DELFIA foi suplementado com 1 mM de MgCl_2 para a diluição do anticorpo. A fluorescência resolvida no tempo foi lida num fluorômetro DELFIA Wallac 1232. A concentração de cada composto para 50% de inibição (IC_{50}) foi calculada por regressão não linear utilizando software de análise de dados XL Fit.

As quinases Flt-1, KDR e bFGFR foram ensaiadas em Hepes 50 mM pH 7,0, MgCl_2 2 mM, MnCl_2 10 mM, NaF 1 mM, DTT 1 mM, BSA a 1 mg/mL, ATP 2 μM e biotina-GGGGQDGKDYIVLPI- NH_2 0,42 μM . As quinases Flt-11, KDR e bFGFR foram adicionadas a 0,1 $\mu\text{g/mL}$, 0,05 $\mu\text{g/mL}$ ou 0,1 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente.

Cada um dos seguintes compostos foi sintetizado e testado utilizando os procedimentos descritos acima:

3-{5-[2-(etilanilino)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-aminofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 3-{6-[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-1H-benzimidazol-2-il}-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 4-hidroxi-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-di-hidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-4-quinol-

linocarbonitrilo; 4-amino-3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazole-5-carbonitrilo; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-3-quinolinil)-N,N-dimetil-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazole-6-carboximidamida; 4-amino-3-[5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(dimetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(2-tienil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5-[3-(1-pirrolidinil)-propoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5-[3-(4-morfolinil)propoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(3,5-dimetil-1-piperazinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[hidroxi(oxido)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-metil-1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metil-3-piperidinil)oxi]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-clo-

ro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolina; 4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-[hidroxi (oxido)amino]-3-{5-[2-(4-morfolinilo)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-5-[2-(4-morfolinilo)etoxi]-3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(2-piridinilmetoxi)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-fluoro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il}-6-fluoro-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(tetra-hidro-2-furanilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(metilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(etilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-{{2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil}-amino}-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(4-piperidinilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(4-fluoroanilino)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(1H-benzimidazol-6-ilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-anilino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(metoxiamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(1H-imidazol-5-metil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(4-morfolinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-hidrazino-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicciclo-[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-

2(1H)-quinolinona; 4-[(2-metoxietil)amino]-3-[6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-hidroxi-etil)amino]-3-[5-(4-morfolinilo)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-(metoxiamino)-3-[5-(4-morfolinilo)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(3-piperidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(3-piperidinilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(tetra-hidro-2-F)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-morfolinilo)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(3-pirrolidinil-amino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-4-metilpentil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-3-metilbutil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-(3-piperidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-aminociclo-hexil)amino]-3-[5-(4-morfolinilo)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-aminociclo-hexil)-amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-hidroxibenzo[g]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il}quinolin-2(1H)-

ona; 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-metil-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il}acetato de etilo; 4-amino-3-{6-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-benzimidazol-

2-il}quinolin-2(1H)-ona; 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxílico; 4-amino-5-(metiloxi)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{6-[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; ácido {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]-piperazin-1-il}acético; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metilmorfolin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(2R, 6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)-

oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 3-{5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[4,6-difluoro-5-H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-

(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-tiomorfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-ciclo-hexilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{6-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-{[4-(1-metil-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1-oxi-

dotiomorfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-{5-[(4-acetilpiperazin-1-il)-carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il] carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-6-carboxilato de metilo; 4-amino-3-[5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 4-amino-3-{5-[(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(4-ciclo-hexil-piperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-ilet)-amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino}-piperidino-1-carboxilato de etilo; 4-amino-3-[5-({(5R)-5-[(metiloxi)-metil]pirrolidin-3-il}amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-

quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-{5-[(piridin-2-il-metil)-amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino}piperidino-1-carboxilato de etilo; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazole-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-tien-2-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazole-5-sulfonamida; 4-amino-6-iodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-il-amino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-iodoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolino-6-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-

fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-idroquinolin-7-il]piperidino-4-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-idroxipropil)amino]-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-idroquinolin-7-il]piperidino-3-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimi-

dazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 6-(3-acetilfenil)-4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]-oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]fenil}-acetamida; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-piridin-2-iletile)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-piperidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-4-carboxilato de etilo; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(1-benzotien-2-il)-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(trifluoro-metil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-

1-azabicciclo-[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]piperidino-3-carboxilato de etilo; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-metilpropil)amino]-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4-diclorofenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(dimetilamino)-quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicciclo-[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico; 4-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzamida; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]fenil}acetamida; ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]-oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico; ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-

(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-6-il]fenil}-acetamida; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-amino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolino-7-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-7-il]-benzamida; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-ona; ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-6-il]benzóico; ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperidin-1-il-1,2-di-hidroquinolin-6-il]benzóico; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metil-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]-quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-

amino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo-[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-(dimetilamino)-etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(1R,2R)-2-aminociclo-hexil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(4-aminociclo-hexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(2S)-2-amino-3-metilbutil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[4-(aminometil)-fenil]metil}amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-

{[(1R)-1-(aminometil)-propil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(1S)-2-amino-1-(fenilmetil)-etil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]-amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-1-iletal)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-(metilamino)etil]-amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[(2-metil-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-5-il)metil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-1-iletal)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(1R,2R)-2-aminociclo-hexil]amino}-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(4-aminociclo-hexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-({[4-(aminometil)fenil]metil}amino)-6-cloro-3-[5-(4-metil-

piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(2-pirrolidin-1-iletel)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-2-iletel)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(piperidin-2-metil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-

[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; e 6-(3-aminofenil)-4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona.

Cada um dos compostos anteriores apresentou um valor da IC₅₀ inferior a 10 µM em relação a VEGFR1, VEGFR2 e bFGF.

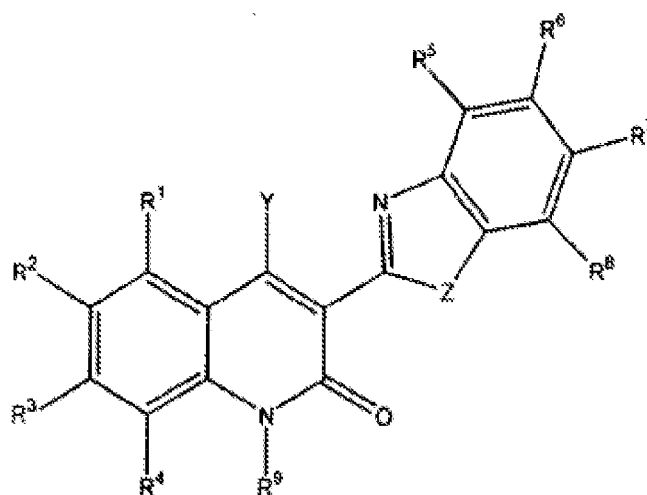
Deve entender-se que os compostos orgânicos de acordo com a invenção podem apresentar o fenómeno de tautomeria. Como as estruturas químicas dentro desta especificação podem representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis, deve entender-se que a invenção abrange qualquer forma tautomérica da estrutura desenhada.

Entende-se que a invenção não está limitada às formas de realização aqui apresentadas para ilustração, mas que abrange todas essas suas formas que se encontram dentro do âmbito das reivindicações anexas.

Lisboa, 29 de Dezembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento, que compreende: um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11 e um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero



I

em que,

Y é seleccionado do grupo que consiste em -OH, -SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos

dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos;

Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S e grupos NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, - NO_2 , -OH, grupos - OR^{15} , grupos - $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo, substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo

substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclicliloxialquilo substituídos e

não substituídos;

R⁹ e R¹⁴ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, -NH₂, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino substituídos e não substituídos, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo e grupos -C(=O)-arilo;

R¹⁰ é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)-N(alquil)(heterociclilo) e grupos -C(=O)N(aril)(heterociclilo);

R¹¹ é seleccionado do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos -N(alquil)(heterociclilo), e grupos arilo substituídos e não substituídos;

R¹² é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹³ é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino, -C(=O)H, grupos -C(=O)-

alquilo, grupos $-C(O)-$ arilo, grupos $-C(=O)O-$ alquilo, grupos $-C(=O)O-$ arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(aril), grupos $-C(=O)-$ heterociclilo, grupos $-C(=O)-O-$ heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{15} e R^{19} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-$ alquilo, grupos $-C(=O)-$ arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(arilo), grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos,

grupos heterociclicilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclicilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclicil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclicil)-(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliciloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{16} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclicilo substituídos e não substituídos;

R^{17} e R^{21} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclicilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ -(alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)-(arilo), grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, grupos heterociclicilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos,

grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos -C(=O)-heterociclilo, grupos -C(=O)O-heterociclilo, grupos -C(=O)NH-(heterociclilo), grupos -C(=O)NH(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)-N(alquil)(heterociclilo), grupos -C(=O)-N-(aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R¹⁸, R²³, R²⁴ e R²⁵ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclil)(alquilo), grupos -N(heterociclil)(arilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -NHOH, grupos -N(alquil)OH, grupos -N(aril)OH, grupos -N(alquil)O-alquilo, grupos -N(aril)O-alquilo, grupos -N(alquil)O-arilo e grupos -N(aril)O-arilo; e

R²² é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos

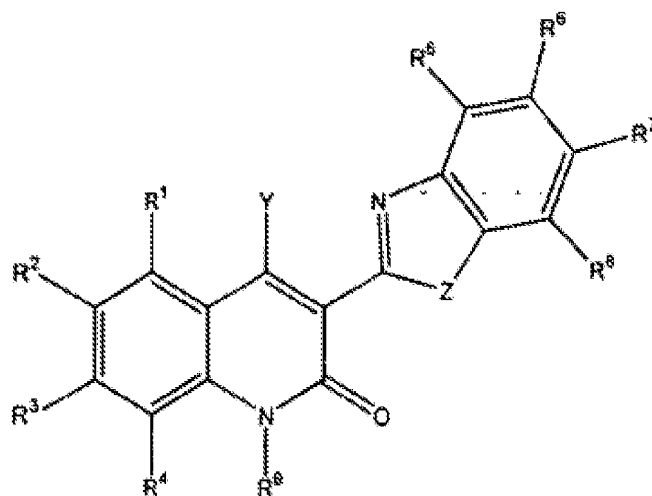
e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

e ainda em que pelo menos um de R^5 , R^6 , R^7 ou R^8 é seleccionado do grupo que consiste em grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo saturados substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-OR^{19}$ em que R^{19} é seleccionado do grupo que consiste em grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)-NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)-(arilo)$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e

não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{21} é seleccionado do grupo que consiste em grupos em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-arilo$, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquilo)$, grupos $-C(=O)NH(arilo)$, grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(arilo)$, grupos $-C(=O)O-alquilo$, grupos $-C(=O)O-arilo$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos,

grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; e grupos $-C(=O)R^{25}$ grupos em que R^{25} é seleccionado do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterociclilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterociclil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterociclilo})_2$, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

2. Utilização de um composto de fórmula I, um tautómero do composto, um sal farmaceuticamente aceitável do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do tautómero no fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro, em que o medicamento é para administração com um fármaco anticancerígeno seleccionado de 5-FU ou CPT-11,



em que

Y é seleccionado do grupo que consiste em -OH, -SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos aralquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos;

Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S e grupos NR¹⁴;

R¹, R², R³ e R⁴ podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos -NR¹⁶R¹⁷, grupos amidinilo

substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos alquilo primários, secundários e terciários substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos alcenilo substituídos e não substituídos, grupos alcinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos

diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^9 e R^{14} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, $-NH_2$, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)amino substituídos e não substituídos, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo e grupos $-C(=O)$ -arilo;

R^{10} é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo,

-C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(heterociclilo) e grupos -C(=O)N(aril)(heterociclilo);

R¹¹ é seleccionado do grupo que consiste em H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos -N(alquil)(heterociclilo), e grupos arilo substituídos e não substituídos;

R¹² é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R¹³ é seleccionado do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e

não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilamino substituídos e não substituídos, grupos arilamino substituídos e não substituídos, grupos dialquilamino substituídos e não substituídos, grupos diarilamino substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-amino, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, grupos $-C(=O)O$ -alquilo, grupos $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(aril), grupos $-C(=O)$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)-O$ -heterociclilo, grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)-(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N$ (aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{15} e R^{19} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos ou não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -alquilo, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos -

C=O)NH(arilo), grupos $-C(=O)N(\text{alquilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{arilo})_2$, grupos $-C(=O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{16} e R^{20} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

R^{17} e R^{21} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo

substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)-$ alquilo, grupos $-C(=O)-$ arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH-$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (alquil)(arilo), grupos $-C(=O)O-$ alquilo, grupos $-C(=O)O-$ arilo, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos $-C(=O)-$ heterociclilo, grupos $-C(=O)O-$ heterociclilo, grupos $-C(=O)NH-$ (heterociclilo), grupos $-C(=O)NH$ (heterociclilo)₂, grupos $-C(=O)-N$ (alquil)(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N-$ (aril)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos;

R^{18} , R^{23} , R^{24} e R^{25} podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, $-NH_2$, grupos $-NH$ (alquilo), grupos $-NH$ (arilo), grupos $-N$ (alquilo)₂, grupos $-N$ (arilo)₂, grupos $-N$ (alquil)(arilo), grupos $-NH$ (heterociclilo), grupos $-N$ (heterociclil)(alquilo), grupos $-N$ (heterociclil)(arilo), grupos $-N$ (heterociclilo)₂, grupos alquilo substituídos e não substituí-

dos, grupos arilo substituídos e não substituídos, -OH, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, -NHOH, grupos -N(alquil)OH, grupos -N(aril)OH, grupos -N(alquil)O-alquilo, grupos -N(aril)O-alquilo, grupos -N(alquil)O-arilo e grupos -N(aril)O-arilo; e

R²² é seleccionado do grupo que consiste em grupos alquilo substituídos e não substituídos, grupos arilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos;

e ainda em que pelo menos um de R⁵, R⁶, R⁷ ou R⁸ é seleccionado do grupo que consiste em grupos amidinilo substituídos e não substituídos, grupos guanidinilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo saturados substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não

substituídos; grupos $-OR^{19}$ em que R^{19} é seleccionado do grupo que consiste em grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ (arilo)₂, grupos $-C(=O)N$ -(alquil)(arilo), grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos di-heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{21} é seleccionado do grupo que consiste em grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, $-C(=O)H$, grupos $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH$ (alquilo), grupos $-C(=O)NH$ (arilo), grupos $-C(=O)N$ (alquilo)₂, grupos $-C(=O)N$ -

(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquil)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos alquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos dialquilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos arilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos diarilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos (alquil)(aril)-aminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilaminoalquilo substituídos e não substituídos, grupos hidroxialquilo substituídos e não substituídos, grupos alcoxialquilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxialquilo substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos e não substituídos, e grupos heterocicliloxialquilo substituídos e não substituídos; e grupos -C(=O)R²⁵ grupos em que R²⁵ é seleccionado do grupo que consiste em H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquil)(arilo), grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclil)(alquilo), grupos -N(heterociclil)(arilo), grupos -N(heterociclilo)₂, grupos arilo substituídos e não substituídos, grupos ariloxi substituídos e não substituídos e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

3. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que Y é seleccionado do grupo que consiste em grupos -OR¹⁰, grupos -NR¹²R¹³ e grupos alcinilo substituídos e não substituídos.

4. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que Y é um grupo $-NR^{12}R^{13}$ e R^{12} e R^{13} são ambos H.

5. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que Z é um grupo $-NR^{14}$

6. Medicamento ou utilização de acordo com a reivindicação 5, em que R^{14} é H.

7. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 é seleccionado do grupo que consiste em -H, grupos alcoxi substituídos e não substituídos, grupos heterociclilalcoxi substituídos e não substituídos, grupos heterocicliloxi substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilo substituídos e não substituídos.

8. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^2 é seleccionado do grupo que consiste em H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclilo substituídos e não substituídos, e grupos heterociclilalcoxi substituídos e não substituídos.

9. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^6 ou R^7 é um grupo alquilo.

10. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^6 ou R^7 é um grupo $-OR^{19}$ e R^{19} é um grupo alquilo, um grupo ariilo, um grupo heterociclilo, ou um grupo heterociclilalquilo.

11. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 é F.

12. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que R^9 é H.

13. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que um de R^6 ou R^7 é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído.

14. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que um de R^6 ou R^7 é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído compreendendo pelo menos um átomo de O ou N.

15. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que um de R^6 ou R^7 é um grupo heterociclilo substituído ou não substituído seleccionado de morfolina, piperazina, piperi-

dina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pirrolidina, pirazole, pirrole, tiomorfolina, tiomorfolina em que o átomo de S do grupo tiomorfolino está ligado a um ou mais átomos de O, homopiperazina, benzimidazole, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazole, isoxazole, oxazole, isotiazole, tiazole, tiofeno, furano, pirano, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, ou piridina.

16. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que um de R^6 ou R^7 é uma piperazina substituída ou não substituída.

17. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou utilização de acordo com a reivindicação 2, em que, o composto é 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, um seu sal farmacologicamente aceitável, um seu tautómero, ou um sal farmacologicamente aceitável do tautómero.

Lisboa, 29 de Dezembro de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9813350 A
- WO 0155114 A
- WO 0152904 A
- WO 0152875 A
- US 6258951 B
- EP 1086705 A
- WO 0027379 A
- DE 19841985
- WO 9910349 A
- US 5763441 A
- WO 9734876 A
- WO 0102369 A
- WO 0153268 A
- WO 0129025 A
- WO 0162251 A
- WO 0162252 A
- WO 0128993 A
- WO 9748694 A
- WO 9216483 A
- US 5801212 A, Okamoto
- JP 8029973 A
- JP 7043896 A
- JP 6009952 A
- JP 63258963 A
- EP 797376 A
- DE 2363459
- WO 0222598 A
- US 2002107392 A
- US 2003028018 A
- WO 0071129 A
- US 2002103230 A
- US 4287341 A
- US 5718993 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Folkman, J. *Scientific American*, 1996, vol. 275, 150-154
- Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors. Lym-boussaki, A. Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, 1999
- Mustonen, T. et al. *J. Cell Biology*, 1995, vol. 129, 895-898
- van der Geer, P. et al. *Ann Rev. Cell Biol.*, 1994, vol. 10, 251-337
- Ullrich, A. et al. *Cell*, 1990, vol. 61, 203-212
- Shibuya, M. et al. *Oncogene*, 1990, vol. 5, 519-525
- Terman, B. et al. *Oncogene*, 1991, vol. 6, 1677-1683
- Aprelikova, O. et al. *Cancer Res.*, 1992, vol. 52, 746-748
- Ferrara, N. et al. *Endocrinol. Rev.*, 1997, vol. 18, 4-25
- DeVries, C. et al. *Science*, 1992, vol. 255, 988-991
- Quinn, T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, vol. 90, 7533-7537
- Connolly, D. et al. *J. Biol. Chem.*, 1989, vol. 264, 20017-20024
- Connolly, D. et al. *J. Clin. Invest.*, 1989, vol. 84, 1470-1478
- Ferrara, N. et al. *Endocrine. Rev.*, 1997, vol. 18, 4-25
- Leung, D. et al. *Science*, 1989, vol. 246, 1306-1309
- Plouet, J. et al. *EMBO J.*, 1989, vol. 8, 3801-3805
- Ukrainets, I. et al. *Tet. Lett.*, 1995, vol. 42, 7747-7748
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedini*, 1992, vol. 2, 239-241
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedini*, 1993, vol. 1, 105-108
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedini*, 1993, vol. 8, 1105-1108
- Ukrainets, I. et al. *Chem. Heterocyclic Comp.*, 1997, vol. 33, 600-604
- Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1999
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Pub. Co., 1991
- *J. Med. Chem.*, 1981, vol. 24 (6), 735
- *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, vol. 12 (3), 565
- *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44 (6), 817-822
- Koga, H. et al. *Tet. Lett.*, 1995, vol. 36 (1), 87-90

- Fukuyama, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, vol. 116, 3125-3128
- Anderson, B.A. et al. *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 8224-828