



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

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

(11) Número de Publicação: **PT 1272186 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/517** (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)  
**A61P 5/50** (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 27/00** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2001.04.02**

(30) Prioridade(s): **2000.04.05 GB 0008269**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.01.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.02.28**  
**004/2007**

(73) Titular(es):

**ASTRAZENECA AB**  
**VASTRA MALAREHAMNEN 9 S-151 85**  
**SODERTALJE**

**SE**

(72) Inventor(es):

**JON OWEN CURWEN**  
**DONALD JAMES OGILVIE**

**GB**  
**GB**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES TERAPÊUTICAS DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS E ANTIHIPERTENSORES**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"COMBINAÇÕES TERAPÊUTICAS DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS E ANTI-HIPERTENSORES"**

A invenção refere-se à utilização de uma combinação de um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor para utilização na preparação de um medicamento para o tratamento de um estado de doença associado com a angiogénesis num mamífero de sangue quente, tal como um ser humano. A invenção refere-se também a composições farmacêuticas compreendendo um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor, a seus kits e a um método de tratamento de um estado de doença associado com a angiogénesis que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma combinação de um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor num animal de sangue quente, tal como um ser humano.

## DESCRIÇÃO

### **"COMBINAÇÕES TERAPÊUTICAS DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS E ANTI-HIPERTENSORES"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor, a um kit compreendendo um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor e à utilização de um agente antiangiogénico e um agente anti-hipertensor na preparação de um medicamento para utilização na produção de um efeito antiangiogénico em animais de sangue quente, tais como humanos, em que o agente antiangiogénico é um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF e o agente anti-hipertensor é seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da AII, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$ .

A angiogénes, o processo de formação de novos vasos sanguíneos, desempenha uma função importante em vários processos normais, incluindo desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e vários componentes da função reprodutora feminina. No entanto, a angiogénes patológica ou indesejável tem sido associada com vários estados de doença, incluindo retinopatia diabética, psoriase, cancro, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e hemangioma (Fan *et al*, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31).

A angiogénes é estimulada através da promoção do crescimento de células endoteliais. Foram identificados vários

polipéptidos com actividade promotora do crescimento de células endoteliais *in vitro* incluindo, factores de crescimento de fibroblasto básicos e acidicos (aFGF & bFGF) e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). A actividade de factor de crescimento de VEGF, em contraste com as do FGF, é relativamente específica em relação às células endoteliais, em virtude da expressão restrita dos seus receptores. Evidências recentes indicam que o VEGF é um estimulante importante tanto da angiogénesis patológica como da normal (Jakeman *et al.* 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch *et al.*, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) e permeabilidade vascular (Connolly *et al.*, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024). Pensa-se também que a alteração e da permeabilidade vascular desempenha uma função importante em ambos os processos fisiológicos patológicos e normais (Cullinan-Bove *et al.*, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger *et al.*, 1993, *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324).

Assim, espera-se que o antagonismo da actividade do VEGF seja benéfico em vários estados de doença, associados com a angiogénesis e/ou permeabilidade vascular aumentada, tal como cancro, diabetes, psoriase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatia crónica e aguda, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, formação excessiva de cicatriz e adesões, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e doenças oculares com proliferação de vasos retinais. Por exemplo, o antagonismo da acção do VEGF por captação do VEGF com anticorpo, pode resultar na inibição do crescimento tumoral (Kim *et al.*, 1993, *Nature* 362: 841-844).

O VEGF liga-se a um receptor com actividade intrínseca de tirosina cinase, um denominado receptor tirosina cinase (RTK). Os RTK são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Estas moléculas transmembranares consistem, de um modo característico, num domínio extracelular de ligação do ligando, ligado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio intracelular de tirosina cinase. A ligação do ligando ao receptor resulta na estimulação da actividade da tirosina cinase associada ao receptor que conduz à fosforilação dos resíduos de tirosina em ambos, receptor e outras moléculas intracelulares. Estas alterações na fosforilação da tirosina iniciam uma cascata de sinalização que conduz a várias respostas celulares. Até à data, foram identificadas, pelo menos, dezanove subfamílias de RTK distintas, definidas pela homologia da sequência de aminoácidos. Uma destas subfamílias comprehende, presentemente, o receptor tirosina cinase do tipo *fms*, Flt ou Flt1, o receptor contendo o domínio de inserção da cinase, KDR (também referido como Flk-1) e outro receptor tirosina cinase do tipo *fms*, Flt4. Dois destes RTK relacionados, Flt e KDR, demonstraram ligar o VEGF com elevada afinidade (De-Vries *et al*, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al*, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). A ligação do VEGF a estes receptores expressos em células heterólogas tem sido associada com alterações no estado de fosforilação da tirosina das proteínas celulares e fluxos de cálcio.

Os compostos que são inibidores do receptor tirosina cinase do VEGF são descritos, por exemplo, nas Publicações de Pedidos de Patente Internacional Publicações Nº WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, WO 97/34876, WO 97/42187, WO 98/13354, WO 98/13350, WO 99/10349, WO 00/21955 e WO 00/47212.

Nos mamíferos normais, a pressão sanguínea é estritamente controlada. Este processo é facilitado por uma interacção complexa de vários mediadores, cujos efeitos são mantidos num equilíbrio. O sistema é tal que se o nível de um mediador se altera, este é compensado pelos outros mediadores de modo a que a pressão sanguínea normal seja mantida. (para uma revisão dos sistemas que mantêm a pressão sanguínea, o leitor é remetido para: Guyton *et al.*, 1972 Annual Review of Physiology 34, 13-46; e Quan *et al.*, 1997 Pacing and Clinical Electrophysiology 20, 764-774). É importante que a pressão sanguínea seja controlada rigorosamente devido à hipertensão, pressão sanguínea elevada, subjacente a várias doenças cardiovasculares, tais como acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio e insuficiência renal.

Várias substâncias exibem efeitos nos vasos sanguíneos *in vitro*, que isoladamente sugerem efeitos na pressão sanguínea *in vivo*. No entanto, devido à natureza do controlo da pressão sanguínea, muitas vezes, quaisquer efeitos *in vivo* são compensados e, assim, a pressão sanguínea normal é mantida.

Tem sido descrito que o VEGF e FGF têm efeitos agudos no tônus vascular. Tem sido demonstrado que o VEGF dilata as artérias coronárias no cão *in vitro* (Ku *et al.*, 1993, Am J Physiol 265: H585-H592) e induz a hipotensão no rato consciente (Yang *et al.*, 1996, J Cardiovasc Pharmacol 27: 838-844). No entanto, *in vivo*, estes efeitos são apenas transitórios. Mesmo com uma dose muito elevada de VEGF (250 µg/kg) em ratos conscientes, Yang *et al.* observaram um retorno à pressão sanguínea normal no período de 20 minutos, a doses inferiores, a pressão sanguínea regressou ao normal significativamente mais rápido. Boussairi *et al.* observaram um efeito semelhante após

administração de bFGF a ratos anestesiados, com a pressão sanguínea a regressar ao normal no período de 30 minutos após adição de 15 µg/kg de bFGF (J Cardiovasc Pharmacol 1994 23: 99-102). Estes estudos demonstram também que a taquifilaxia (ou dessensibilização) se desenvolve rapidamente após administração do factor de crescimento. Assim, a administração posterior de factor de crescimento não tem efeito na pressão sanguínea.

Tem sido descrito que a vasodilatação induzida tanto por FGF como VEGF depende, pelos menos, em parte, da libertação de óxido nítrico (NO), também referido como factor de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), (Morbidelli et al., 1996, Am J Physiol 270: H411-H415 e Wu et al., 1996, Am J Physiol 271: H1087 H1093).

Na Publicação de Pedido de Patente Internacional N° WO 98/28006, é descrito um método para o tratamento de um distúrbio de hipertensão numa mulher grávida, o método compreendendo a administração, à mulher grávida, de uma quantidade de uma substância terapêutica que regula a quantidade e/ou actividade de VEGF. Na Publicação de Pedido de Patente Internacional N° WO 00/13703 é descrito um método para o tratamento de hipertensão compreendendo a administração, a um doente, de uma quantidade eficaz de um factor angiogénico, tal como VEGF ou um seu agonista.

Enquanto a administração de níveis elevados de VEGF a ratos conscientes apenas produz uma diminuição transiente na pressão sanguínea, que não pode ser mantida devida à taquifilaxia, verificou-se, de um modo surpreendente, que um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF conduz a um aumento prolongado

na pressão sanguínea em ratos, quando administrado mais do que uma vez, de um modo particular, quando administrado cronicamente. Assim, a presente invenção refere-se a meios nos quais um efeito antiangiogénico pode ser produzido num animal de sangue quente, tal como um ser humano, sem causar hipertensão.

De acordo com a presente invenção, é proporcionada a utilização de uma combinação de um agente antiangiogénico seleccionado de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF e um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$ , para a preparação de um medicamento para a produção de um efeito redutor da permeabilidade vascular e/ou antiangiogénico num mamífero de sangue quente, tal como um ser humano.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um agente antiangiogénico seleccionado de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF e um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$ , para a produção de um efeito redutor da permeabilidade vascular e/ou antiangiogénico num animal de sangue quente, tal como um ser humano.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo:

- a) um agente antiangiogénico seleccionado de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável;

- b) um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$  ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente
- c) um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit, para utilização na produção de um efeito antiangiogénico e/ou efeito redutor da permeabilidade vascular num animal de sangue quente, tal como um ser humano, compreendendo:

- a) um agente antiangiogénico seleccionado de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica;
- b) um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$  ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica; e
- c) um meio recipiente para conter os referidos agentes.

Como discutido acima, acredita-se que a vasodilatação induzida por VEGF e FGF está dependente do óxido nítrico. Assim, sem estar ligado a considerações teóricas, considera-se que o aumento na pressão sanguínea induzido por um inibidor de VEGF está dependente da modulação dos níveis de óxido nítrico.

As tirosina cinases incluem ambas, tirosina cinases de receptor e tirosina cinases intracelulares.

As tirosina cinases de receptor incluem, receptores para os seguintes factores de crescimento: VEGF, FGF, factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento do tipo insulina, insulina, factor de crescimento de hepatócitos e factor de crescimento derivado das plaquetas.

As tirosina cinases de receptor incluem receptores com actividade de tirosina cinase intrínseca e receptores que activam as tirosinas cinases associadas, por exemplo, o receptor de insulina.

As tirosina cinases intracelulares incluem src e cinase de adesão focal (FAK).

A actividade de uma tirosina cinase pode ser bloqueada de vários modos, incluindo, mas não limitado a: inibição da actividade da tirosina cinase, bloqueio da ligação de um ligando ao receptor utilizando, por exemplo, um anticorpo, utilizando um antagonista do receptor ou alterando a conformação da cinase utilizando, por exemplo, um composto que se liga a um local alostérico.

A sinalização da tirosina cinase pode ser bloqueada ao nível da tirosina cinase ou pode ser bloqueada a um nível mais abaixo da via de sinalização, modulando a actividade de um componente cuja actividade é modulada por activação da tirosina cinase.

As tirosinas cinases que têm efeitos vasculares incluem receptores para os seguintes factores de crescimento: VEGF, FGF, factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento semelhante à insulina, insulina, factor de crescimento de hepatócitos e factor de crescimento derivado de plaquetas.

As tirosinas cinases que modulam o nível de óxido nítrico, incluem o receptor do VEGF e o receptor do FGF.

As combinações da invenção podem ser administradas sequencialmente ou podem ser administradas simultaneamente. Quando administradas sequencialmente, quer o agente antiangiogénico como o agente anti-hipertensor podem ser administrados primeiro.

Um anti-hipertensor é qualquer agente que baixe a pressão sanguínea. Existem muitas categorias diferentes de agentes anti-hipertensores, incluindo bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ACE), antagonistas do receptor da angiotensina II (antagonistas da A-II) e bloqueadores do receptor beta-adrenérgico (bloqueadores  $\beta$ ). São aqui apresentados a seguir exemplos de cada classe.

Os bloqueadores do canal de cálcio incluem: amlodipina (Patente U.S. Nº. 4572909); bepridilo (Patente U.S. Nº 3962238 ou Nova concessão U.S. Nº 30577); clentiazem (Patente U.S. Nº 4567175); diltiazem (Patente U.S. Nº 3562257); fendilina (Patente U.S. Nº 3262977); galopamilo (Patente U.S. Nº 3261859); mibefradil (Patente U.S. Nº 4808605); prenilamina (Patente U.S. Nº 3152173); semotiadilo (Patente U.S. Nº 4786635); terodilina (Patente U.S. Nº 3371014); verapamilo (Patente U.S. Nº 3261859);

aranidipina (Patente U.S. Nº 4446325); barnidipina (Patente U.S. Nº 4220649); benidipina (Publicação de Pedido de Patente Europeia Nº 106275); cilnidipina (Patente U.S. Nº 4672068); efondipina (Patente U.S. Nº 4885284); elgodipina (Patente U.S. Nº 4952592); felodipina (Patente U.S. Nº 4264611); isradipina (Patente U.S. Nº 4466972); lacidipina (Patente U.S. Nº 4801599); lercanidipina (Patente U.S. Nº 4705797); manidipina (Patente U.S. Nº 4892875); nicardipina (Patente U.S. Nº 3985758); nifedipina (Patente U.S. Nº 3485847); nilvadipina (Patente U.S. Nº 4338322); nimodipina (Patente U.S. Nº 3799934); nisoldipina (Patente U.S. Nº 4154839); nitrendipina (Patente U.S. Nº 3799934); cinarizina (Patente U.S. Nº 2882271); flunarizina (Patente U.S. Nº 3773939); lidoflazina (Patente U.S. Nº 3267104); lomerizina (Patente U.S. Nº 4663325); benciclano (Patente Húngara Nº 151865); etafenona (Patente Alemã Nº 1265758); e per-hexilina (Patente Britânica Nº 1025578).

Os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (Inibidores da ACE) incluem: alacepril (Patente U.S. Nº 4248883); benazepril (Patente U.S. Nº 4410520); captoril (Patentes U.S. Nºs 4046889 e 4105776); ceronapril (Patente U.S. Nº 4452790); delapril (Patente U.S. Nº 4385051); enalapril (Patente U.S. Nº 4374829); fosinopril (Patente U.S. Nº 4337201); imidapril (Patente U.S. Nº 4508727); lisinopril (Patente U.S. Nº 4555502); moveltipril (Patente Belga Nº 893553); perindopril (Patente U.S. Nº 4508729); quinapril (Patente U.S. Nº 4344949); ramipril (Patente U.S. Nº 4587258); spirapril (Patente U.S. Nº 4470972); temocapril (Patente U.S. Nº 4699905); e trandolapril (Patente U.S. Nº 4933361).

Os antagonistas do receptor da angiotensina-II (antagonistas da A-II) incluem: candesartan (Patente U.S.

Nº 5196444); eprosartan (Patente U.S. Nº 5185351); irbesartan (Patente U.S. Nº 5270317); losartan (Patente U.S. Nº 5138069); e valsartan (Patente U.S. Nº 5399578).

Os bloqueadores  $\beta$  incluem: acebutolol (Patente U.S. Nº 3857952); alprenolol (Pedido de Patente Holandesa Nº 6605692); amosulalol (Patente U.S. Nº 4217305); arotinolol (Patente U.S. Nº 3932400); atenolol (Patentes U.S. Nºs 3663607 e 3836671); befunolol (Patente U.S. Nº 3853923); betaxolol (Patente U.S. Nº 4252984); bevantolol (Patente U.S. Nº 3857891); bisoprolol (Patente U.S. Nº 4258062); bopindolol (Patente U.S. Nº 4340541); bucumolol (Patente U.S. Nº 3663570); bufetolol (Patente U.S. Nº 3723476); bufuralol (Patente U.S. Nº 3929836); bunitrolol (Patente U.S. Nº 3541130); bupranolol (Patente U.S. Nº 3309406); cloridrato de butidrina (Patente Francesa Nº 1390056); butofilolol (Patente U.S. Nº 4302601); carazolol (Patente Alemã Nº 2240599); carteolol (Patente U.S. Nº 3910924); carvedilol (Patente U.S. Nº 4503067); celiprolol (Patente U.S. Nº 4034009); cetamolol (Patente U.S. Nº 4059622); cloranolol (Patente Alemã Nº. 2213044); dilevalol (Clifton *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670); epanolol (Patente U.S. Nº 4167581); indenolol (Patente U.S. Nº 4045482); labetalol (Patente U.S. Nº 4012444); levobunolol (Patente U.S. Nº 4463176); mepindolol (Seeman *et al.*, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 2411); metipranolol (Pedido de Patente Checoslovaca Nº 128471); metoprolol (Patente U.S. Nº 3873600); moprolol (Patente U.S. Nº 3501769); nadolol (Patente U.S. Nº 3935267); nadoxolol (Patente U.S. Nº 3819702); nebivalol (Patente U.S. Nº 4654362); nipradilol (Patente U.S. Nº 4394382); oxprenolol (Patente Britânica Nº 1077603); penbutolol (Patente U.S. Nº 3551493); pindolol (Patentes Suiças Nºs 469002 e 472404); practolol (Patente U.S. Nº 3408387); pronetalol (Patente

Britânica N° 909357); propranolol (Patentes U.S. N° 3337628 e 3520919); sotalol (Uloth *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88); sulfinalol (Patente Alemã N° 2728641); talinolol (Patentes U.S. N°s 3935259 e 4038313); tertatolol (Patente U.S. N° 3960891); tilisolol (Patente U.S. N° 4129565); timolol (Patente U.S. N° 3655663); toliprolol (Patente U.S. N° 3432545); e xibenolol (Patente U.S. N° 4018824).

Além disso, os agentes anti-hipertensores que podem ser utilizados de acordo com esta invenção e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem existir como hidratos ou solvatos. Os referidos hidratos e solvatos estão também incluídos no âmbito da presente invenção.

Os agentes anti-hipertensores da invenção são bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas da A-II, inibidores da ACE e bloqueadores  $\beta$ .

Os agentes anti-hipertensores mais preferidos da invenção incluem inibidores da ACE, de um modo particular, lisinopril e captoril.

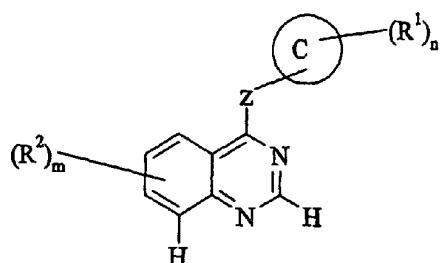
Os anti-hipertensores aqui descritos estão, geralmente, disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por técnicas convencionais, incluindo as descritas nas referências aqui apresentadas anteriormente.

(i) Um agente antiangiogénico é um agente que inibe o crescimento e manutenção de novos vasos sanguíneos. Existem várias categorias diferentes de agentes antiangiogénicos que incluem inibidores do receptor tirosina cinase do VEGF, tal como SU 5416, (Sugen,

Publicação de Pedido de Patente Internacional  
Nº WO 96/40116).

Os inibidores do receptor tirosina cinase do VEGF preferidos, incluem aqueles descritos nas Publicações de Pedidos de Patente Internacional Nºs WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, WO 97/34876, WO 97/42187, WO 98/13354, WO 98/13350, WO 99/10349, WO 00/21955 e WO 00/47212.

Os inibidores do receptor tirosina cinase do VEGF preferidos são descritos no documento WO 00/47212 e são de fórmula I:



**Fórmula I**

em que:

o anel C é uma unidade bicíclica ou tricíclica de 8, 9, 10, 12 ou 13 membros, cuja unidade pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e que pode, opcionalmente, conter 1-3 heteroátomos seleccionados independentemente de O, N e S;

$Z$  é  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$  ou uma ligação directa;

$n$  é um número inteiro de 0 a 5;

$m$  é um número inteiro de 0 a 3;

$R^2$  representa hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo $C_{1-3}$ , alcoxilo $C_{1-3}$ , alquil $C_{1-3}$ sulfanilo,  $-NR^3R^4$  (em que  $R^3$  e  $R^4$ , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um hidrogénio ou alquilo $C_{1-3}$ ), ou  $R^5X^1-$  (em que  $X^1$  representa uma ligação directa,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6C(O)-_2$ ,  $-C(O)NR^7-$ ,  $-SO_2NR^8-$ ,  $-NR^9SO_2-$  ou  $-NR^{10}-$  (em que  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo $C_{1-3}$  ou alcoxil $C_{1-3}$ alquilo $C_{2-3}$ ), e  $R^5$  é seleccionado de um dos seguintes vinte e dois grupos:

1) hidrogénio, oxiranilalquilo $C_{1-4}$  ou alquilo $C_{1-5}$  que pode ser não substituído ou que pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo e amino;

2) alquil $C_{1-5}X^2C(O)R^{11}$  (em que  $X^2$  representa  $-O-$  ou  $-NR^{12}-$  (em que  $R^{12}$  representa hidrogénio, alquilo $C_{1-3}$  ou alcoxil $C_{1-3}$ alquilo $C_{2-3}$ ) e  $R^{11}$  representa alquilo $C_{1-3}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$  ou  $-OR^{15}$  (em que  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  e  $R^{15}$  que podem ser iguais ou diferentes, representam cada hidrogénio, alquilo $C_{1-5}$  ou alcoxil $C_{1-3}$ alquilo $C_{2-3}$ ));

3) alquil $C_{1-5}X^3R^{16}$  (em que  $X^3$  representa  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{17}C(O)-$ ,  $-C(O)NR^{18}-$ ,  $-SO_2NR^{19}-$ ,  $-NR^{20}SO_2-$  ou  $-NR^{21}-$  (em que  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  e  $R^{21}$  representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo $C_{1-3}$  ou alcoxil $C_{1-3}$ alquilo $C_{2-3}$ ) e  $R^{16}$  representa hidrogénio, alquilo $C_{1-3}$ , ciclopentilo, ciclo-hexilo ou um grupo heterocíclico saturado de 5-6 membros com 1-2

heteroátomos, seleccionados independentemente de O, S e N, cujo grupo alquiloC<sub>1-3</sub> pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo e alcoxiloC<sub>1-4</sub> e cujo grupo cíclico pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxialquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>carbonilo, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquilC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub> e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado de 5-6 membros com 1-2 heteroátomos, seleccionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>);

4) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>4</sup>alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>5</sup>R<sup>22</sup> (em que X<sup>4</sup> e X<sup>5</sup> podem ser iguais ou diferentes são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>, -NR<sup>23</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>24</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-, -NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>27</sup>- (em que R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>22</sup> representa hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>);

5) R<sup>28</sup> (em que R<sup>28</sup> é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros (ligado via carbono ou azoto) com 1-2 heteroátomos, seleccionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>,

alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>,  
alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>carbonilo,  
aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino,  
alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-4</sub>,  
alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>  
e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g  
é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado com  
5-6 membros com 1-2 heteroátomos, seleccionado  
independente mente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode  
ligar um ou mais substituintes seleccionados de  
alquiloC<sub>1-4</sub>);

6) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>28</sup> (em que R<sup>28</sup> é como aqui definido);

7) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>28</sup> (em que R<sup>28</sup> é como aqui definido);

8) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>28</sup> (em que R<sup>28</sup> é como aqui definido);

9) R<sup>29</sup> (em que R<sup>29</sup> representa um grupo piridona, um grupo  
fenilo ou um grupo heterocíclico aromático de 5-6 membros  
(ligado via carbono ou azoto) com 1-3 heteroátomos  
seleccionados de O, N e S, cujo grupo piridona, fenilo ou  
heterocíclico aromático pode suportar até 5 substituintes  
seleccionados de hidroxilo, halogéneo, amino, alquiloC<sub>1-4</sub>,  
alcoxiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>,  
alquilC<sub>1-4</sub>amino, hidroxialcoxiloC<sub>1-4</sub>, carboxilo,  
trifluorometilo, ciano,  $-C(O)NR^{30}R^{31}$ ,  $-NR^{32}C(O)R^{33}$  (em que  
R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> e R<sup>33</sup>, que podem ser iguais ou diferentes,  
cada representa hidrogénio, alquiloC<sub>1-4</sub> ou  
alcoxiciC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D  
(em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo  
heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2

heteroátomos, seleccionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>);

10) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>29</sup> (em que R<sup>29</sup> é como aqui definido);

11) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>29</sup> (em que R<sup>29</sup> é como aqui definido);

12) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>29</sup> (em que R<sup>29</sup> é como aqui definido);

13) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>6</sup>R<sup>29</sup> (em que X<sup>6</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>34</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>35</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>36</sup>-, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>38</sup>- (em que R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup> e R<sup>38</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>29</sup> é como aqui definido);

14) alcenilC<sub>2-5</sub>X<sup>7</sup>R<sup>29</sup> (em que X<sup>7</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>40</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>-, -NR<sup>42</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>43</sup>- (em que R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> e R<sup>43</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>29</sup> é como aqui definido);

15) alcinilC<sub>2-5</sub>X<sup>8</sup>R<sup>29</sup> (em que X<sup>8</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>44</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>45</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>46</sup>-, -NR<sup>47</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>48</sup>- (em que R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup> e R<sup>48</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>29</sup> é como definido);

16) alquilC<sub>1-4</sub>X<sup>9</sup>alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>29</sup> (em que X<sup>9</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>49</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>50</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>51</sup>-, -NR<sup>52</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>53</sup>- (em que R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> e R<sup>53</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio,

alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>29</sup> é como aqui definido);

17) alquilC<sub>1-4</sub>X<sup>9</sup>alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>28</sup> (em que X<sup>9</sup> e R<sup>28</sup> são como aqui definidos);

18) alceniloC<sub>2-5</sub> que pode ser não substituído ou pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, alquilC<sub>1-4</sub>amino, N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, N-alquilC<sub>1-4</sub>aminossulfônico, e N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminossulfônico,

19) alciniloC<sub>2-5</sub> que pode ser não substituído ou que pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, alquilC<sub>1-4</sub>amino, N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, N-alquilC<sub>1-4</sub>aminossulfônico e N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminossulfônico;

20) alcenilC<sub>2-5</sub>X<sup>9</sup>alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>28</sup> (em que X<sup>9</sup> e R<sup>28</sup> são como aqui definido);

21) alcinilC<sub>2-5</sub>X<sup>9</sup>alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>28</sup> (em que X<sup>9</sup> e R<sup>28</sup> são como aqui definido); e

22) alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>54</sup>(alquilC<sub>1-4</sub>)q(X<sup>9</sup>)rR<sup>55</sup> (em que X<sup>9</sup> é como aqui definido, q é 0 ou 1, r é 0 ou 1, e R<sup>54</sup> e R<sup>55</sup> são cada um, seleccionados, independentemente, de hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub>, ciclopentilo, ciclo-hexilo e um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos, seleccionados, independentemente de O, S e

N, cujo grupo alquiloC<sub>1-3</sub> pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo e alcoxiloC<sub>1-4</sub> e cujo grupo cíclico pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>carbonilo, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquilC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub> e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos, seleccionados independentemente, de O, S e N, cujo grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>), com a condição de que R<sup>54</sup> não pode ser hidrogénio);

e, adicionalmente, em que qualquer grupo alquiloC<sub>1-5</sub>, alceniloC<sub>2-5</sub> ou alquiniloC<sub>2-5</sub> em R<sup>5</sup>X<sup>1</sup>- pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo e amino);

R<sup>1</sup> representa hidrogénio, oxo, halogéneo, hidroxilo, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>metilo, alcanoíloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, ciano, amino, alceniloC<sub>2-5</sub>, alquiniloC<sub>2-5</sub>, alcanoilC<sub>1-3</sub>oxilo, nitro, alcanoilaminoC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>carbonilo, alquilC<sub>1-4</sub>sulfanilo, alquilC<sub>1-4</sub>sulfinilo, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilo, carbamoílo, N-alquilC<sub>1-4</sub>carbamoílo, N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)carbamoílo, N-alquilC<sub>1-4</sub>aminossulfonilo, N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminossulfonilo,

N-(alquilC<sub>1-4</sub>sulfonil)amino, N-(alquilC<sub>1-4</sub>sulfonil)-N-(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di(alquilC<sub>1-4</sub>sulfonil)amino, uma cadeia alquilenosC<sub>3-7</sub> ligada a dois átomos de carbono no anel C, alcanoilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, carboxilo ou um grupo R<sup>56</sup>X<sup>10</sup> (em que X<sup>10</sup> representa uma ligação directa, -O-, -CH<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>57</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>58</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>59</sup>-, -NR<sup>60</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>61</sup>-, (em que R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, R<sup>59</sup>, R<sup>60</sup> e R<sup>61</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>), e R<sup>56</sup> é seleccionado de um dos seguintes vinte e dois grupos:

- 1) hidrogénio, oxiranilalquiloC<sub>1-4</sub> ou alquiloC<sub>1-5</sub> que podem ser não substituídos ou que podem ser substituídos com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo e amino;
- 2) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>11</sup>C(O)R<sup>62</sup> (em que X<sup>11</sup> representa -O- ou -NR<sup>63</sup>- (no qual R<sup>63</sup> representa hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>62</sup> representa alquiloC<sub>1-3</sub>, -NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup> ou -OR<sup>66</sup> (em que R<sup>64</sup>, R<sup>65</sup> e R<sup>66</sup> que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um hidrogénio, alquiloC<sub>1-5</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>));
- 3) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>12</sup>R<sup>67</sup> (em que X<sup>12</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -NR<sup>68</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>69</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>70</sup>-, -NR<sup>71</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>72</sup>- (em que R<sup>68</sup>, R<sup>69</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>71</sup> e R<sup>72</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>67</sup> representa hidrogénio, alquilC<sub>1-3</sub>ciclopentilo, ciclo-hexilo ou um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo grupo alquiloC<sub>1-3</sub> pode ligar 1 ou 2 substituintes

seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo e alcoxiloC<sub>1-4</sub> e cujo grupo cíclico pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>carbonilo, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub> e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos, seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>);

4) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>13</sup>alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>14</sup>R<sup>73</sup> (em que X<sup>13</sup> e X<sup>14</sup> podem ser iguais ou diferentes, são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>74</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>75</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>76</sup>-, -NR<sup>77</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>78</sup>- (em que R<sup>74</sup>, R<sup>75</sup>, R<sup>76</sup>, R<sup>77</sup> e R<sup>78</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiciC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>73</sup> representa hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiciC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>);

5) R<sup>79</sup> (em que R<sup>79</sup> é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros (ligado via carbono ou azoto) com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiciC<sub>1-4</sub>carbonilo,

aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub> e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo o grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>);

6) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>79</sup> (em que R<sup>79</sup> é como aqui definido);

7) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>79</sup> (em que R<sup>79</sup> é como aqui definido);

8) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>79</sup> (em que R<sup>79</sup> é como aqui definido);

9) R<sup>80</sup> (em que R<sup>80</sup> representa um grupo piridona, um grupo fenilo ou um grupo heterocíclico aromático com 5-6 membros (ligado via carbono ou azoto) com 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N e S, cujo grupo piridona, fenilo ou heterocíclico aromático pode suportar até 5 substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo, amino, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, hidroxialcoxiloC<sub>1-4</sub>, carboxilo, trifluorometilo, ciano,  $-C(O)NR^{81}R^{82}$ ,  $-NR^{83}C(O)R^{84}$  (em que R<sup>81</sup>, R<sup>82</sup>, R<sup>83</sup> e R<sup>84</sup>, que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um hidrogénio, alquiloC<sub>1-4</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e um grupo  $-(-O-)_f(alquilC_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de

O S e N, cujo grupo cílico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>);

10) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>80</sup> (em que R<sup>80</sup> é como aqui definido);

11) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>80</sup> (em que R<sup>80</sup> é como aqui definido);

12) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>80</sup> (em que R<sup>80</sup> é como aqui definido);

13) alquilC<sub>1-5</sub>X<sup>15</sup>R<sup>80</sup> (em que X<sup>15</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>85</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>86</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>87</sup>-, -NR<sup>88</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>89</sup>- (em que R<sup>85</sup>, R<sup>86</sup>, R<sup>87</sup>, R<sup>88</sup> e R<sup>89</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>80</sup> é como aqui definido);

14) alcenilC<sub>2-5</sub>X<sup>16</sup>R<sup>80</sup> (em que X<sup>16</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>90</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>91</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>92</sup>-, -NR<sup>93</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>94</sup>- (em que R<sup>90</sup>, R<sup>91</sup>, R<sup>92</sup>, R<sup>93</sup> e R<sup>94</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>80</sup> é como aqui definido);

15) alcinilC<sub>2-5</sub>X<sup>17</sup>R<sup>80</sup> (em que X<sup>17</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>95</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>96</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>97</sup>-, -NR<sup>98</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>99</sup>- (em que R<sup>95</sup>, R<sup>96</sup>, R<sup>97</sup>, R<sup>98</sup> e R<sup>99</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>80</sup> é como aqui definido);

16) alquilC<sub>1-4</sub>X<sup>18</sup>alquilC<sub>1-4</sub>R<sup>80</sup> (em que X<sup>18</sup> representa -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>100</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>101</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>102</sup>-, -NR<sup>103</sup>SO<sub>2</sub>- ou -NR<sup>104</sup>- (em que R<sup>100</sup>, R<sup>101</sup>, R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup> e R<sup>104</sup>, representam cada um, independentemente, hidrogénio, alquiloC<sub>1-3</sub> ou alcoxiC<sub>1-3</sub>alquiloC<sub>2-3</sub>) e R<sup>80</sup> é como aqui definido);

17)  $\text{alquilC}_{1-4}\text{X}^{18}\text{alquilC}_{1-4}\text{R}^{79}$  (em que  $\text{X}^{18}$  e  $\text{R}^{79}$  são como aqui definido);

18) alcenilo $\text{C}_{2-5}$  que pode ser não substituído ou que pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino,  $\text{alquilC}_{1-4}\text{amino}$ ,  $\underline{\text{N}},\underline{\text{N}}$ -di(alquil $\text{C}_{1-4}$ )amino, aminossulfonilo,  $\underline{\text{N}}$ -alquil $\text{C}_{1-4}$ aminossulfonilo e  $\underline{\text{N}},\underline{\text{N}}$ -di( $\text{C}_{1-4}$ , alquil)aminossulfonilo;

19) alcinilo $\text{C}_{2-5}$  que pode ser não substituído ou que pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino,  $\text{alquilC}_{1-4}\text{amino}$ ,  $\underline{\text{N}},\underline{\text{N}}$ -di(alquil $\text{C}_{1-4}$ )amino, aminossulfonilo,  $\underline{\text{N}}$ -alquil $\text{C}_{1-4}$ aminossulfonilo e  $\underline{\text{N}},\underline{\text{N}}$ -di(alquil $\text{C}_{1-4}$ )aminossulfonilo;

20) alcenil $\text{C}_{2-5}\text{X}^{18}\text{alquilC}_{1-4}\text{R}^{79}$  (em que  $\text{X}^{18}$  e  $\text{R}^{79}$  são como aqui definido);

21) alcinil $\text{C}_{2-5}\text{X}^{18}\text{alquilC}_{1-4}\text{R}^{79}$  (em que  $\text{X}^{18}$  e  $\text{R}^{79}$  são como aqui definido); e

22)  $\text{alquilC}_{1-4}\text{R}^{105}(\text{alquilC}_{1-4})\text{x}(\text{X}^{18})\text{yR}^{106}$  (em que  $\text{X}^{18}$  é como aqui definido,  $\text{x}$  é 0 ou 1,  $\text{y}$  é 0 ou 1 e  $\text{R}^{105}$  e  $\text{R}^{106}$  são cada um, seleccionados independentemente de hidrogénio, alquilo $\text{C}_{1-3}$ , ciclopentilo, ciclo-hexilo e um grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo grupo alquilo $\text{C}_{1-3}$  pode ligar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo e alcoxilo $\text{C}_{1-4}$  e cujo grupo cílico pode ligar 1 ou 2 substituintes

seleccionados de oxo, hidroxilo, halogéneo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>sulfonilalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>carbonilo, aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>amino, di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub>, di(alquilC<sub>1-4</sub>)aminoalcoxiloC<sub>1-4</sub> e um grupo -(-O-)<sub>f</sub>(alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>g</sub>anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e anel D é grupo heterocíclico saturado com 5-6 membros com 1-2 heteroátomos seleccionados, independentemente, de O, S e N, cujo grupo cíclico pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-4</sub>) com a condição de que R<sup>105</sup> não seja hidrogénio);

e, adicionalmente, em que qualquer grupo alquiloC<sub>1-5</sub>, alceniloC<sub>2-5</sub> ou alquiniloC<sub>2-5</sub> em R<sup>56</sup>X<sup>10</sup>- pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo e amino);

ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável.

Os compostos preferidos de fórmula I incluem:

6-metoxi-4-(2-metilindol-5-iloxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(6-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)quinazolina,

(2R)-7-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina, e

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)quinazolina,

e seus sais, especialmente, seus sais de cloridrato.

Noutro aspecto da presente invenção, os compostos preferidos da invenção de fórmula I, incluem:

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina;

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina;

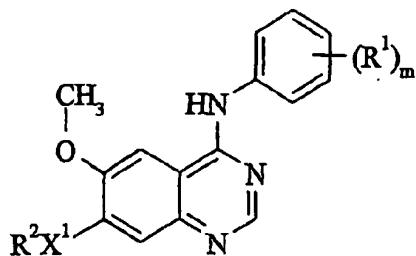
4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolina;

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolina;

(2R)-7-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina; e

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)quinacolina.

Um outro inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF preferido é um composto de fórmula II:



### Fórmula (II)

[em que:

m é um número inteiro de 1 a 3;

$R^1$  representa halogéneo ou alquiloC<sub>1-3</sub>;

X<sup>1</sup> represents -0-;

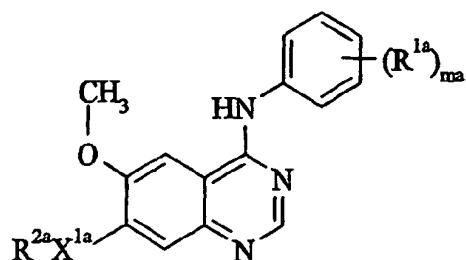
$R^2$  é seleccionado de um dos seguintes três grupos:

1) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é piperidin-4-ilo que pode ligar um ou dois substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub> e alcoxiloC<sub>1-4</sub>:

2) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é como aqui definido anteriormente):

3) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é como aqui definido anteriormente); e em que qualquer grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo e amino; ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

Um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF preferido é um composto de fórmula III:



**Fórmula (III)**

[em que:

ma é um número inteiro de 1 a 3;

$R^{1a}$  representa halogéneo ou alquilo $C_{1-3}$ ;

$X^{1a}$  representa -O-;

$R^{2a}$  é seleccionado de um dos seguintes três grupos:

1) alquil $C_{1-5}R^{3a}$  (em que  $R^{3a}$  é como aqui definido anteriormente na fórmula II);

2) alcenil $C_{2-5}R^{3a}$  (em que  $R^{3a}$  é como aqui definido acima na fórmula II);

3) alcinil $C_{2-5}R^{3a}$  (em que  $R^{3a}$  é como aqui definido anteriormente na fórmula II); ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

Um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF particularmente preferido pode ser seleccionado de:

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(2-fluoro-4-metilanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(2-fluoro-4-metilanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

e seus sais ou solvatos, especialmente seus sais de cloridrato.

Um outro inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF particularmente preferido é 6-metoxi-4-(2-metilindol-5-iloxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina, e seus sais, pró-fármacos ou solvatos, especialmente seus sais de cloridrato.

Um outro agente antiangiogénico particularmente preferido é 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinazolina e seus sais ou solvatos, especialmente, seus sais cloridrato.

Um agente antiangiogénico especialmente preferido é:

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

e seus sais ou solvatos, especialmente seus sais cloridrato.

É também para ser entendido que certos compostos de fórmula I, fórmula II e fórmula III e seus sais podem existir tanto em formas solvatadas bem como em formas não solvatadas, tais como, por exemplo, formas hidratadas. É para ser entendido que a invenção engloba todas estas formas solvatadas que inibem a actividade do receptor tirosina cinase do VEGF.

São bem conhecidas várias formas de pró-fármacos na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-fármacos, ver:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); e
- e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula I, fórmula II ou fórmula III contendo grupo carboxilo é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido precursor, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável formado com um álcool(C1-6), tal como metanol, etanol, etilenoglicol, propanol ou butanol, ou com um fenol ou álcool benzílico, tal como fenol ou álcool benzílico ou fenol ou álcool benzílico substituído, em que o substituinte é, por exemplo, um grupo halo (tal como fluoro ou cloro), alquilo(C1-4) (tal como metilo) ou alcoxilo(C1-4) (tal como etoxilo). O termo inclui também ésteres  $\alpha$ -aciloxialquilo e compostos relacionados que se decompõe para proporcionar o grupo hidroxilo precursor. Exemplos de ésteres  $\alpha$ -aciloxialquilo incluem acetoximetoxicarbonilo e 2,2-dimetilpropioniloximetoxicarbonilo.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula I, fórmula II ou fórmula III contendo um grupo hidroxilo é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal, para produzir o álcool precursor. O

termo inclui ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato e éteres  $\alpha$ -aciloxialquilo e compostos relacionados que, como um resultado da hidrólise *in vivo* do éster, se decompõe para dar o grupo hidroxilo precursor. Exemplos de ésteres  $\alpha$ -aciloxialquilo incluem acetoximetoxilo e 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Uma selecção de grupos que formam éster hidrolisável *in vivo* para hidroxilo, incluem alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo e benzoilo substituído e fenilacetilo, alcoxcarbonilo (para dar ésteres de carbonato de aquilo), dialquilcarbamóilo e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamóilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo e carboxiacetilo.

Um valor adequado para uma amida hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula I contendo um grupo carboxilo é, por exemplo, uma amida de *N*-alquilo(1-6C) ou *N,N*-di-alquilo(1-6C) tal como amida de *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo ou *N,N*-dietilamida.

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da fórmula I, fórmula II ou fórmula III é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto da fórmula I, fórmula II ou fórmula III que é suficientemente básico, por exemplo um sal de adição de ácido com um ácido inorgânico ou orgânico, tal como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico ou maleico; ou, por exemplo um sal de um composto da fórmula (I) que é suficientemente acídico, por exemplo, um sal de metal alcalino ou alcalino terroso, tal como um sal de cálcio ou magnésio ou um sal de amónio ou um sal com uma base orgânica, tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Os antiangiogénicos aqui descritos podem ser preparados através de técnicas convencionais incluindo aquelas descritas nos pedidos de patente aqui descritos anteriormente.

A invenção irá ser agora ilustrada pelos seguintes exemplos e com referência à figura acompanhante. A figura 1 apresenta o efeito de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF [4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina], na pressão sanguínea diastólica em ratos.

#### Exemplo 1

##### **Determinação da pressão sanguínea em ratos conscientes por rádio-telemetria**

Foi medida a pressão sanguínea utilizando o equipamento de radio-telemetria Data Sciences (Data Sciences International, Saint Paul, Minnesota, EUA). Isto proporciona um meio de determinar remotamente pressão sanguínea (BP), ritmo cardíaco e actividade de um rato não limitado consciente. As determinações obtidas utilizando este sistema estão livres de stresse induzido por cirurgia e limitado. O sistema comprehende um transdutor de pressão (TA11PA-C40) (o "implante") implantado no abdómen de um rato que transmite um sinal de rádio indicando a pressão na aorta do animal. O sinal é detectado por um receptor (RA1010) colocado sobre a gaiola de plástico que aloja o animal. O sinal é avaliado e registado automaticamente por um software de computador de pré-escrita (DataQuest IV instalado num computador pessoal compatível com IBM, contendo um processador 486 Intel™).

### *Metodologia de Implantação*

Os ratos foram anestesiados com anestésico de inalação "Fluothane™". O abdómen do rato foi rapado e a pele revestida com um desinfectante tópico. Foi efectuada uma incisão na pele exterior para expor a parede do músculo abdominal que foi cortada ao longo da linha média e depois aberta. As vísceras do animal foram suspensas com retractores e localizada a aorta abdominal. A aorta foi limpa de tecido conjuntivo numa extensão de 2-3 cm de comprimento e separada cuidadosamente da veia cava associada. Foi tomado cuidado para garantir que a área da aorta preparada estivesse abaixo das artérias renais para evitar qualquer potencial oclusão dos rins após a cirurgia.

Foi colocado um fio, folgadamente, sobre a aorta que foi depois elevada para encerrar o vaso. Foi efectuada uma punção no vaso utilizando uma agulha de calibre 21 (Micro Lance, Becton Dickinson) cuja ponta foi previamente dobrada para aproximadamente 90 graus da haste da agulha. Utilizando o bisel da agulha (mantido no interior do vaso) a ponta do cateter de "implante" foi inserida cuidadosamente no vaso. Após retirada da ponta da agulha, foi corrida uma pequena gota de cola cirúrgica (Vet Bond 3M) através do catéter para formar uma parede entre o catéter e o vaso sanguíneo.

O "implante" foi revestido com uma rede fina que foi utilizada para coser o corpo do implante no interior da parede abdominal. A parede do músculo abdominal foi fechada com pontos absorvíveis. As extremidades dos pontos foram aparadas e a pele exterior do animal foi fechada utilizando autoclips cirúrgicos. Estes autoclips foram removidos 7 dias após cirurgia.

### *Protocolo de Estudo Geral*

Foram implantados ratos wistar machos (como descrito abaixo). Após remoção dos autoclips cirúrgicos, todos os ratos foram manuseados diariamente para se ambientarem às técnicas de doseamento. Os animais foram depois doseados com veículo (polissorbato a 1% em água) durante mais uma semana

Foram registados os dados da pressão sanguínea de cada animal a cada 10 minutos ao longo do estudo. Os animais foram colocados em gaiolas num local utilizando um ciclo de 12 horas de luz e escuro. Foi observado o comportamento normal dos ratos durante o estudo *i. e.*, os animais descansaram durante a fase clara e estavam activos durante a fase escura. Para obter determinações basais mais reprodutíveis, todos os dados registados foram obtidos durante a fase de 12 horas de luz quando os animais de teste estavam inactivos. Esta determinação média de pressão sanguínea diária para cada rato foi calculada durante um período de 4 dias imediatamente antes do início do doseamento do composto.

A 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, foi doseada p.o. a 12,5 mg/kg diariamente durante 10 dias. Durante os 4 dias seguintes (*i. e.*, dias 11 a 14 do doseamento do composto), os ratos foram doseados com o inibidor da ACE captopril a 30 mg/kg p.o. uma vez diariamente para além do composto de quinazolina. A pressão sanguínea média de cada rato foi calculada diariamente e foi expressa a diferença entre a pressão diária calculada e a pressão inicial.

A Figura 1 apresenta o efeito do inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF, [4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina], na pressão sanguínea diastólica em ratos. O aumento na pressão sanguínea é revertido por adição de um inibidor da ACE, captopril. Os dados são apresentados para um rato de controlo e 3 ratos diferentes doseados com inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF.

Lisboa, 10 de Abril de 2007

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Utilização de uma combinação de um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF e um agente anti-hipertensor seleccionado de bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$ , para a preparação de um medicamento para produzir um efeito de redução da permeabilidade vascular e/ou antiangiogénico num mamífero de sangue quente, tal como um ser humano.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF é seleccionado de

6-metoxi-4-(2-metilindol-5-iloxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(6-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(piperidinopropoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

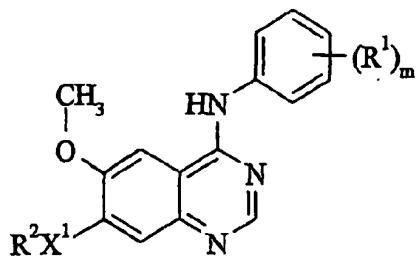
4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)quinazolina,

(2*R*)-7-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina, e

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)quinazolina,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF é um composto da fórmula II:



**Fórmula (II)**

[em que:

$m$  é um número inteiro de 1 a 3;

$R^1$  representa halogéneo ou alquiloC<sub>1-3</sub>;

$X^1$  representa -O-;

$R^2$  é seleccionado de um dos seguintes três grupos:

1) alquilC<sub>1-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é piperidin-4-ilo que pode ligar um ou dois substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-4</sub> e alcoxiloC<sub>1-4</sub>;

2) alcenilC<sub>2-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é como aqui definido acima);

3) alcinilC<sub>2-5</sub>R<sup>3a</sup> (em que R<sup>3a</sup> é como aqui definido acima);

e em que qualquer grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo pode ligar um ou mais substituintes seleccionados de hidroxilo, halogéneo e amino;

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, em que o inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF é 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável
5. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF é 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável
6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF é 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável
7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o agente anti-hipertensor é um inibidor da ACE.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o agente anti-hipertensor é lisinopril ou captopril.
9. Composição farmacêutica, compreendendo:
  - a) um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável;

- b) um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$  ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- c) um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

10. Um kit, para utilização na produção de um efeito antiangiogénico e/ou efeito de redução da permeabilidade vascular num animal de sangue quente, tal como um ser humano, compreendendo:

- a) um inibidor do receptor tirosina cinase do VEGF ou um seu sal ou uma sua composição farmacêutica;
- b) um agente anti-hipertensor seleccionado de um bloqueador do canal de cálcio, um antagonista da A-II, um inibidor da ACE e um bloqueador  $\beta$  ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica, e
- c) um recipiente para conter os referidos agentes.

Lisboa, 10 de Abril de 2007

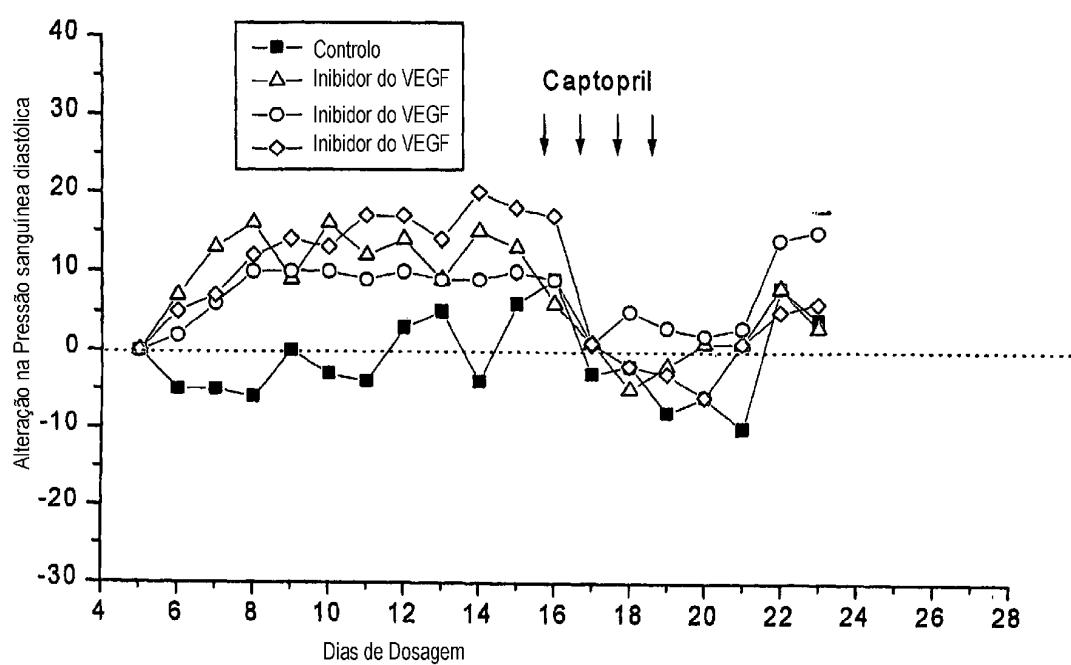


Figura 1