

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

(21) **PI0805826-1 A2**

(22) Data de Depósito: 24/02/2008  
(43) Data da Publicação: 30/08/2011  
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 401/02  
A61K 31/47  
C07D 403/02  
A61K 31/517

(54) Título: **COMPOSTOS ESPIRO-SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS DE TRATAMENTO**

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2008 US 12/036,244, 14/03/2007 US 60/894,692, 04/06/2007 US 60/941,698

(73) Titular(es): ADVENCHEN LABORATORIES, LLC

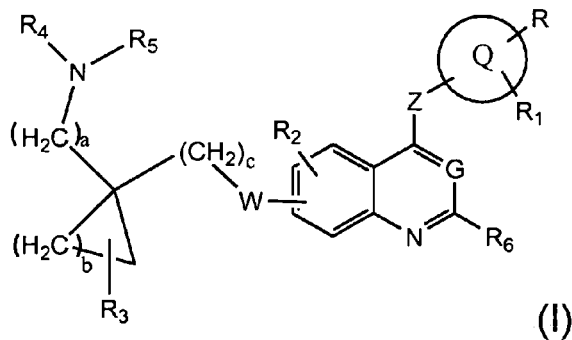
(72) Inventor(es): PAUL GUOQING CHEN

(74) Procurador(es): SÍMBOLO MARCAS E PATENTES LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT US2008054816 de 24/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/112407 de 18/09/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS ESPIRO-SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS DE TRATAMENTO. Trata-se a presente invenção de compostos espiro-substituídos (Tetracarbon) da Fórmula I, bem como dos processos para sua preparação, de composições farmacêuticas contendo os ditos compostos como o ingrediente ativo, métodos para o tratamento de estados patológicos associados à angiogênese, como, por exemplo, cânceres associados à proteína tirosina quinases, bem como sua utilização como medicamentos para serem utilizados na produção de inibição de proteína tirosina quinases, reduzindo os efeitos em animais de sangue quente, como, por exemplo, em seres humanos.



**“COMPOSTOS ESPIRO-SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS DE TRATAMENTO”**

O presente patente reivindica o benefício do Pedido Norte Americano de Patente No. 60/894.693, depositado em 14 de março de 2007, e do Pedido Norte Americano de Patente No. 60/941.699, depositado em 4 de junho de 2007.

Campo da Invenção

Trata-se a presente invenção de compostos espiro-substituídos (Tetracarbon), bem como dos processos para sua preparação, de composições farmacêuticas contendo os ditos compostos como o ingrediente ativo, métodos para o tratamento de estados patológicos associados à angiogênese, como, por exemplo, cânceres associados à proteína tirosina quinases, bem como sua utilização como medicamentos para serem utilizados na produção de inibição de proteína tirosina quinases, reduzindo os efeitos em animais de sangue quente, como, por exemplo, em seres humanos.

Fundamentos da Invenção

As proteínas tirosina quinases receptoras são enzimas grandes que ultrapassam a membrana celular e possui um domínio extracelular de ligação para fatores de crescimento, um domínio transmembrana e uma porção intracelular, que funciona como uma quinases para fosforilar um resíduo de tirosina específicos em proteínas e, conseqüentemente, influenciar a proliferação celular. As proteínas tirosina quinases podem ser classificadas como receptor do fator de crescimento (por exemplo, EGFR, PDGFR, FGFR e erbB2) ou proteínas quinases não-receptoras (por exemplo, c-src e bcr-abl). Essas proteínas quinases podem ser expressas de forma aberrante em cânceres humanos comuns, como, por exemplo, câncer de mama, câncer gastrointestinal, como, por exemplo, câncer de cólon, câncer de reto e câncer de estômago, leucemia, câncer de ovário, câncer de brônquios ou câncer de pâncreas. A atividade aberrante de erbB2 tem sido implicada em casos de câncer de mama, ovário, pulmão de células não pequenas, pâncreas, estômago e cólon.

A angiogênese normal desempenha um importante papel em uma variedade de processos, incluindo desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e vários componentes da função reprodutiva feminina. A angiogênese indesejável ou patológica tem sido associada a estados patológicos, incluindo retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, aterosclerose.

5 angiogênese tumoral, a formação de novos vasos sanguíneos e sua permeabilidade é principalmente regulada pelo fator de crescimento endotelial vascular, VEGF, (derivado do tumor), que atua através de pelo menos dois receptores diferentes: VEGF-R1 (FLT-1) e VEGF-R2 (KDR, flk-1). O receptor de

10 VEGF KDR é altamente específico para as células endoteliais vasculares (*Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Um grande número de tumores humanos, especialmente gliomas e carcinomas, expressa altos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores. Isto levou à hipótese de que o fator de

15 crescimento endotelial vascular (VEGF) liberado por células tumorais estimula o crescimento de capilares sanguíneos e a proliferação do endotélio tumoral de uma maneira parácrina e através do suprimento sanguíneo melhorado, acelera o crescimento tumoral. A evidência direta do papel do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) como um fator angiogênese tumoral *in vivo* é

20 mostrado em estudos nos quais a expressão ou a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foi inibida. Isto foi conseguido com anticorpos anti-VEGF, com mutantes VEGFR-2 dominantes negativos que inibiram a transdução de sinal, e com técnicas de RNA-VEGF anti-sentido. Todas as abordagens conduziram a uma redução no crescimento das linhas celulares de

25 gliomas ou outras linhagens de células tumorais *in vivo* como um resultado da inibição da angiogênese tumoral.

Os três principais mecanismos desempenham um importante papel na atividade dos inibidores da angiogênese contra tumores são:

1) Inibição do crescimento dos vasos, especialmente

30 capilares, em tumores vasculares em repouso, com o resultado que não existe um crescimento líquido do tumor, devido ao equilíbrio que é alcançado entre a morte celular e a proliferação celular;

2) Prevenção da migração das células tumorais, devido à ausência de fluxo sanguíneo para e dos tumores, e;

3) Inibição da proliferação das células endoteliais, evitando, assim, o efeito parácrino estimulante de crescimento exercido sobre o tecido circundante pelas células endoteliais que normalmente recobrem os vasos.

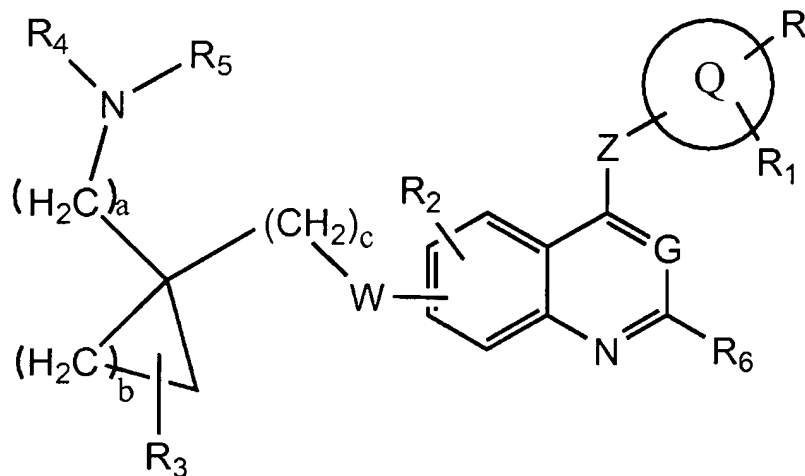
A presente invenção é baseada na descoberta de compostos que surpreendentemente inibem o efeito do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma propriedade valiosa no tratamento de estados patológicos associados à angiogênese e/ou permeabilidade vascular aumentada, como, por exemplo, câncer, diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias aguda e crônica, ateroma, reestenose arterial, doença auto-imune, inflamação aguda, formação de tecido cicatricial excessiva e aderências, linfedema, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e doenças oculares com proliferação de vasos na retina.

Descobriu-se agora que os compostos espiro-substituídos (Tetracarbon) da Fórmula I, conforme descrição abaixo, são uma nova classe de compostos que possuem propriedades farmacológicas vantajosas e inibem a atividade da proteína tirosina quinases, como, por exemplo, VEGFR, EGFR, c-kit, PDGF, FGF, SRC, etc. Eles também podem ser irreversíveis inibidores da proteína tirosina quinases.

Exemplos de compostos que são semelhantes em estrutura aos compostos da presente invenção são apresentados nas seguintes literaturas: WO9717329, WO9722596, WO0047212, WO2002032872, WO2004018430, WO2005073224, WO2005080377, WO2005097134, WO2005097137, WO2005114219, WO2005070891, WO05021553, WO2005063739.

#### Sumário da Invenção

Trata-se a presente invenção de compostos espiro-substituídos da Fórmula I.



Fórmula I

Sendo que:

- R é selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquila, cicloalquenila, arila, arila inferior, heterociclila ou heterociclila inferior;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-SO<sub>2</sub>-, ari-SO<sub>2</sub>-, ari-alquilenila inferior-SO<sub>2</sub>-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-N(R)C(=O)-, ari-N(R)C(=O)- ou ari-alquilenila inferior-N(R)C(=O)-;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> conectam-se para formar um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros com seu nitrogênio anexado;
- R<sub>6</sub> é selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior;
- W e Z são, cada um deles, independentemente selecionados entre O, S, N-R ou CH-R;

- G é selecionado entre C-R, C-(NC) ou N;
- a e c são, cada um deles, independentemente selecionados entre 0, 1, 2, 3 ou 4;
- b é selecionado entre 1, 2, 3, 4 ou 5;
- 5 - o anel Q é uma porção monocíclica, bicíclica tricíclica de 5 a 13 membros, cuja porção pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e opcionalmente pode conter de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S;
- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais
- 10 substâncias.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Trata-se a presente invenção de novos compostos que podem inibir a proteína tirosina quinases, bem como do uso destes compostos para a inibição da angiogênese, no tratamento de doenças angiogênicas ou

15 inflamatórias crônicas ou proliferativas ou neoplásicas, que são causadas por angiogênese excessiva ou inapropriada em um mamífero em necessidade do mesmo.

Nos compostos da Fórmula I:

- R é selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquila, cicloalquenila, arila, arila inferior, heterociclila ou heterociclila inferior, de preferência, R é selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior;
- 25 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior, de preferência, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior,
- 30 alcoxialcóxi inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior,

cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-SO<sub>2</sub>-, ari-SO<sub>2</sub>-, ari-alquilenila inferior-SO<sub>2</sub>-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-N(R)C(=O)-, ari-N(R)C(=O)- ou ari-alquilenila inferior-N(R)C(=O)-, de preferência, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, t-butil-OC(=O)-, benzil-OC(=O)- ou CH<sub>3</sub>C(=O)-; R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> conectam-se para formar um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros com seu nitrogênio anexado; de preferência, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> formam um anel saturado de 4 a 6 membros como uma heterociclila com seu nitrogênio anexado;

- R<sub>6</sub> é selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior; de preferência, R<sub>6</sub> é H;

- W e Z são, cada um deles, independentemente selecionados entre O, S, N-R ou CH-R; de preferência, W e Z são selecionados entre O ou N-R;

- G é selecionado entre C-R, C-(NC) ou N; de preferência, C-R ou N;

- a e c são, cada um deles, independentemente selecionados entre 0, 1, 2, 3 ou 4; de preferência, 0, 1 ou 2;

- b é selecionado entre 1, 2, 3, 4 ou 5; de preferência, 1, 2 ou 3;

- o anel Q é uma porção monocíclica, bicíclica tricíclica de 5 a 13 membros, cuja porção pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e opcionalmente pode conter de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S; de preferência, o anel Q é uma porção bicíclica heteroaromática de 9 a 10 membros ou arila contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S;

- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

O termo "halogênio", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui flúor, cloro, bromo ou iodo, como, por exemplo, flúor e cloro.

5 A expressão "halogeno-alquila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui de 1 a 6 alquilas substituídas por halogênio, como, por exemplo, trifluorometila.

A expressão "alquila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui de 1 a 6 radicais de hidrocarbonetos monovalentes saturados com porções retas ou ramificadas, que  
10 incluem, mas não se limitam a metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, terc-butila, e algo do gênero.

A expressão "alquenila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupos alquila inferior, conforme definição acima, contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-  
15 carbono, como, por exemplo,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

A expressão "alquinila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupos alquila inferior, conforme definição acima, tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, como, por exemplo,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ .

20 A expressão "alcóxi inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupos alquila inferior-O-, sendo que a alquila inferior é conforme definição acima, como, por exemplo, metóxi e etóxi.

A expressão "alcoxialcóxi inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupos alquila inferior-O-alquila inferior-O-, sendo que a alquila inferior é conforme definição acima, como, por exemplo,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

A expressão "alquilenila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui de 1 a 6 radicais saturados -  
30  $\text{CH}_2-$ .

O termo "amino", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupo  $\text{NH}_2$ , grupo -NH-alquila inferior ou grupo -

N(alquila inferior)<sub>2</sub>, sendo que a alquila inferior é conforme definição acima, como, por exemplo, metilamino e dimetilamino.

O termo "alquiamino", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupo alquila inferior-NH<sub>2</sub>, grupo -alquila inferior-NH-alquila inferior ou grupo -alquila inferior-N(alquila inferior)<sub>2</sub>, sendo que a alquila inferior é conforme definição acima, como, por exemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

O termo "alcoxiamino", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupo O-alquila inferior-NH<sub>2</sub>, grupo -O-alquila inferior-NH-alquila inferior ou grupo -alquila inferior-N(alquila inferior)<sub>2</sub>, sendo que a alquila inferior é conforme definição acima, como, por exemplo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

O termo "arila", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático por meio da remoção de um hidrogênio, como, por exemplo, fenila ou naftila, de preferência fenila, e é não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados entre halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, ciano, alquilciano inferior, hidróxi, alcóxi inferior, carbóxi, carboxialquila, amino, carbamoila, carbamato, ureído, mercapto, sulfo, alquil sulfonila inferior, alcano sulfonila inferior, sulfonamida; arila inclui um anel aromático fundido com um anel alifático, como, por exemplo, um anel saturado ou parcialmente saturado, como por exemplo, tetrahidronaftila.

O termo "heterociclila", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui anéis não aromáticos, simples e fundidos, contendo, devidamente, até quatro heteroátomos em cada anel, sendo que cada um deles é independentemente selecionado entre O, N e S, e tais anéis podem ser não-substituídos ou substituídos independentemente por, por exemplo, até três substituintes. Cada anel heterocíclico possui, apropriadamente, de 4 a 7, de preferência, 5 ou 6 átomos no anel. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis heterocíclicos e precisa incluir apenas um anel heterocíclico que pode ser parcialmente saturado ou saturado. A heterociclila inclui sistemas de

anel monocíclico, bicíclico e tricíclico heteroaromático que compreendem até quatro, de preferência 1 ou 2, heteroátomos, sendo cada um deles selecionado entre O, N e S. Cada anel pode ter de 4 a 7, de preferência 5 ou 6, átomos no anel. Um sistema de anel bicíclico ou tricíclico pode incluir um anel carbocíclico.

5 O anel carbocíclico inclui anel cicloalquila, cicloalquenila ou arila. Exemplos de grupos heterociclila incluem, mas não ficam limitados a: azetidina, pirrolidina, pirrolidiona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoína, pirrol, indol, pirazol, indazol, triazol, benzotriazol, imidazol, benzoimidazol, tiofeno, 10 benzotiofeno, tiozol, benzotiozol, furano, benzofurano, oxazol, benzoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, trizina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzo-tetrahydrofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, metilenedioxifenila. Os anéis heterocíclicos e heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos e substituintes selecionados do grupo 15 definido acima como substituintes para arila.

O termo "cicloalquila", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui radicais cíclicos contendo anel de três a oito átomos de carbono no anel, que incluem, mas não se limitam a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e algo do gênero. Os grupos cicloalquila 20 podem ser opcionalmente substituídos uma ou mais vezes, sendo os substituintes selecionados do grupo definido acima, como substituintes de arila, de preferência, halogênio e alquila inferior.

O termo "cicloalquenila", conforme utilizado no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui grupos cicloalquila, conforme definição 25 acima, contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

A expressão "alquilarila inferior", conforme utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui o grupo -alquila inferior-arila, sendo que alquila inferior e arila são conforme descrição acima.

A expressão "alquil-heterociclila inferior", conforme 30 utilizada no presente relatório, salvo indicação contrária, inclui o grupo -alquila inferior-heterociclila, sendo que alquila inferior e heterociclila são conforme descrição acima.

Várias atividades de inibição *in vitro* da proteína tirosina quinases podem ser medidas de acordo com a descrição em Rewcastle, GW, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 918-928 e Edwards M, *International Biotechnology Laboratory* 5 (3), 19-25, 1987, *Oncogene*, 1990, 5: 519-524. *The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide*, L. A. King 1992. Sambrook e outros, 1989, *Molecular cloning - A Laboratory Manual*, 2ª. Edição, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly e outros, 1992, *Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual*, W.H. Freeman and Co, New York.

A proteína tirosina quinases receptora pode ser obtida na forma parcialmente purificada a partir de células A-431 semelhantes às descritas por Carpenter e outros, *J. Med. Chem.*, 1979, 254, 4884, Cohen e outros, *J. Med. Chem.*, 1982, 257, 1523, e por Braun e outros, *J. Med. Chem.*, 1984, 259, 2051. Alguns desses testes também podem ser contratados junto à Millipore Upstate Ltd para triagem.

Os compostos listados nos exemplos têm uma variação IC50 (inibição da concentração a 50%) das atividades de inibição de sub-nanomole para micromole para várias proteínas tirosina quinases receptoras.

Por exemplo:

<b>Composto:</b>	<b>Quinases:</b>	<b>IC50 (nM)</b>
AL3818	FGFr1(h)	20
AL3818	Flt1(h)	4
AL3818	Flt4(h)	1
AL3818	KDR(h)	45

O teste de atividade antitumoral em animal pode ser realizado da seguinte maneira:

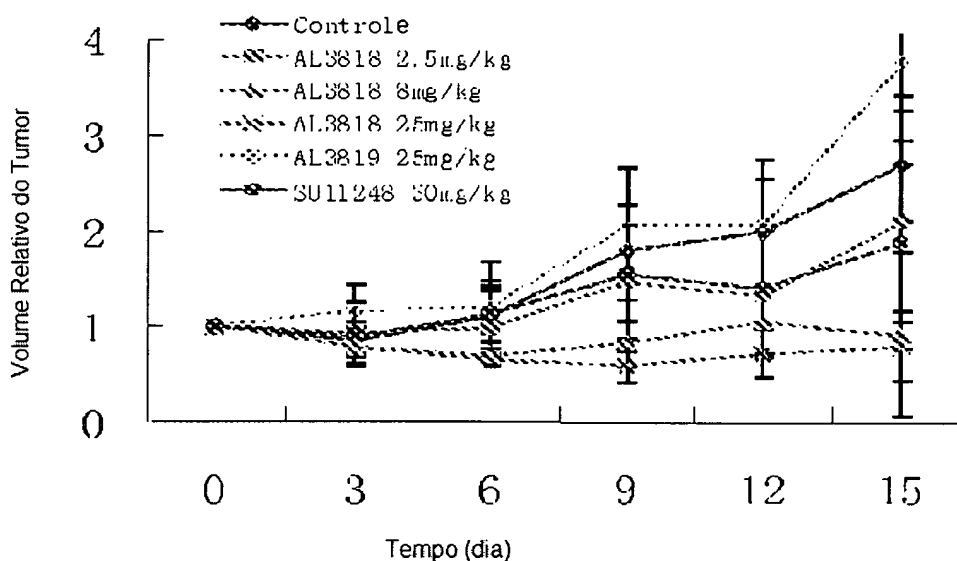
Os compostos foram misturados com Tween 80 e carboximetilcelulose (CMC) a 0,5% como suspensões. Foram utilizados camundongos fêmeas timentomizados (17-19 g). O fluido ascítico da linhagem das células de câncer humano foi diluído com uma solução de NaCl a 0,9% (1:4) e injetado (0,2 ml) em cada camundongo por via subcutânea. Os animais inteiros (n = 12) foram separados aleatoriamente como grupos de teste e controle. Para o grupo de teste, foram administradas drogas por via oral em doses de 0,5-500

mg/kg, uma vez por dia, desde o quinto dia até o décimo dia após a injeção do tumor durante dez a dezoito dias. Os animais foram sacrificados no 21º dia e cada tumor foi extraído e pesado para ambos os grupos e a diferença foi calculada em porcentagem para a atividade antitumoral.

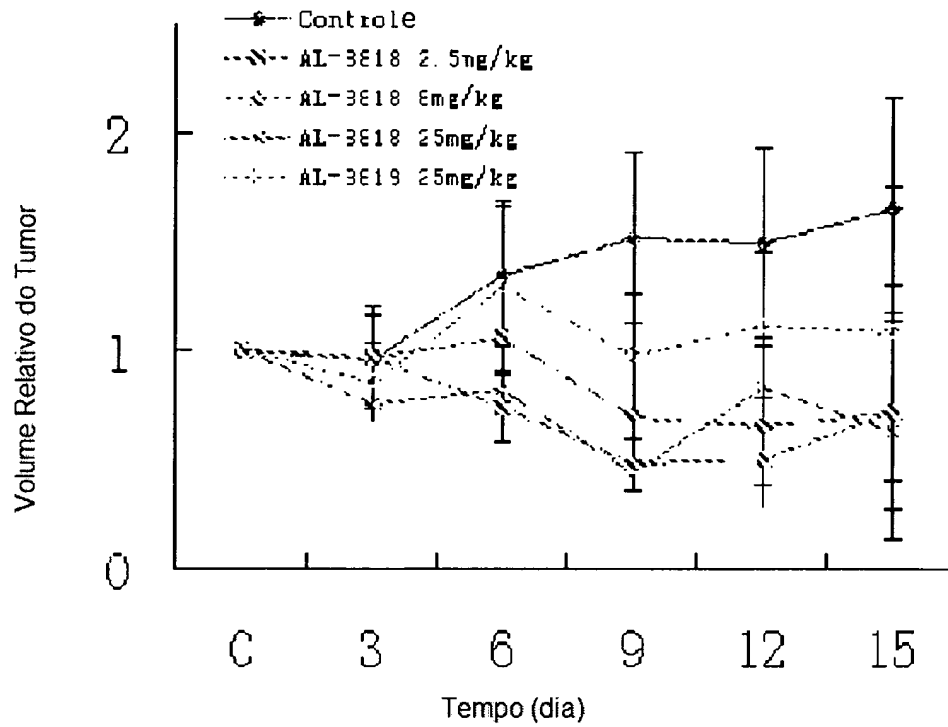
5

A seguir estão algumas atividades que mostram em modelo animal uma melhor eficácia do que SU11248 e Nexavar:

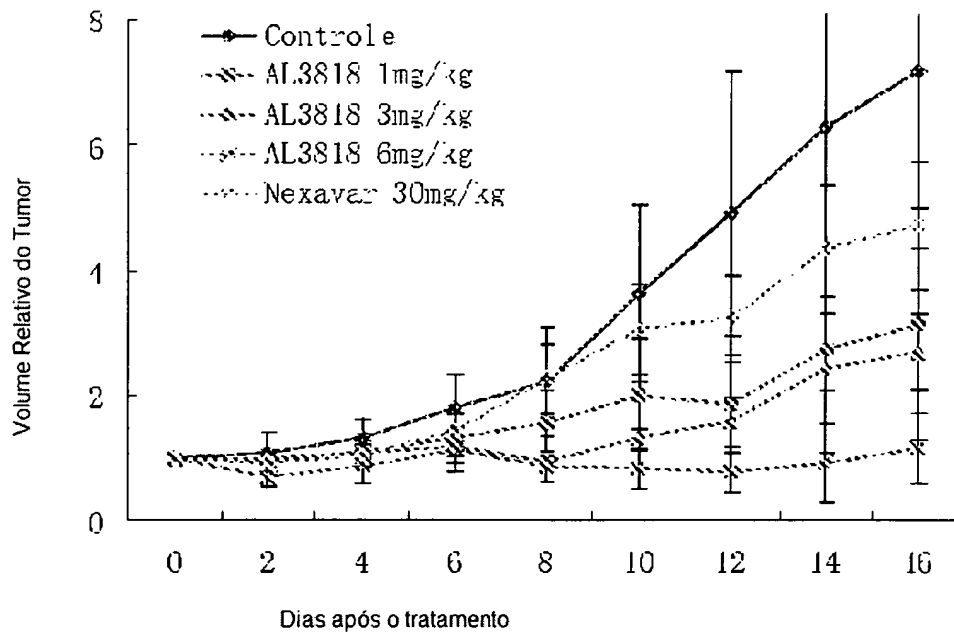
Xenotransplante de câncer de cólon humano (ht29):



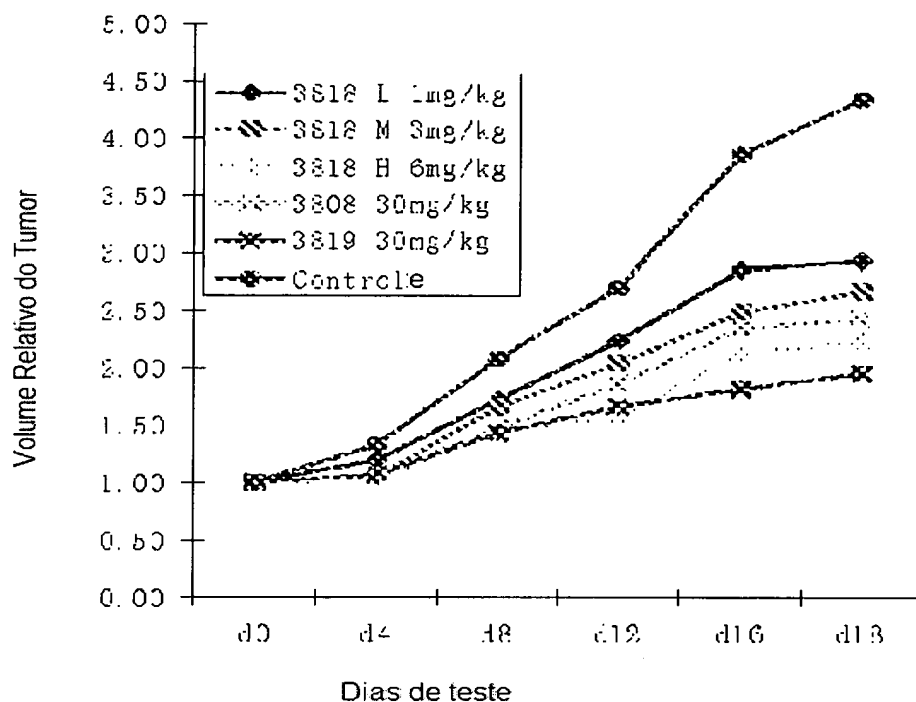
Xenotransplante de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) A549:



Resultado do xenotransplante de câncer de fígado humano Bel-7402:



5 Efeitos de AL3810 sobre o xenotransplante de câncer de mama humano MDA-MB-435:



Um composto da presente invenção pode ser utilizado em um método de tratamento de câncer em um indivíduo, sendo que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz do dito composto.

5 Um composto da presente invenção pode ser utilizado em um método de tratamento de angiogênese em um indivíduo, sendo que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz do dito composto.

Um composto da Fórmula I pode ser administrado isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, sendo  
 10 que a possível combinação terapêutica pode ter a forma de combinações fixadas ou administração de um composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos a serem escalonados ou dados independentemente um do outro, ou a administração combinada de combinações fixadas e um ou mais agentes terapêuticos.

15 Um composto da Fórmula I também pode ser administrado especialmente para o tratamento de tumor em combinação com quimioterapia, radioterapia, intervenção cirúrgica ou uma combinação destes. O tratamento prolongado também é possível, pois é uma terapia adjuvante no contexto de outras estratégias terapêuticas, conforme descrição acima. Outros  
 20 possíveis tratamentos são terapia para manter o estado do paciente após a

regressão tumoral, ou até mesmo quimioterapia preventiva, como, por exemplo, em pacientes em risco.

Um composto, de acordo com a presente invenção, não é apenas para ser administrado em seres humanos, mas também pode ser utilizado em tratamento de outros animais de sangue quente, como, por exemplo, de animais comercialmente úteis. Esse composto também pode ser utilizado como padrão de referência em sistemas de teste, conforme descrição acima, para permitir uma comparação com outros compostos.

Os sais são especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I. Os sais farmacologicamente aceitáveis apropriados ficarão aparentes aos especialistas na técnica e incluem aqueles descritos em *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, como, por exemplo, os sais de adição ácida formados com ácido inorgânico, como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromídico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, como, por exemplo, ácido succínico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido naftalenossulfônico. Outros sais podem ser utilizados, como, por exemplo, no isolamento ou na purificação dos compostos da Fórmula (I) e estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser na forma cristalina ou na forma não cristalina, e, se na forma cristalina, podem ser opcionalmente hidratados ou solvatados. A presente invenção inclui, em seu âmbito, hidratos estequiométricos, bem como compostos contendo uma quantidade variável de água.

A presente invenção engloba todas as formas isoméricas, incluindo estereoisômeros e isômeros geométricos dos compostos da Fórmula (I), incluindo enantiômeros e suas misturas, como, por exemplo, racêmicos. As diferentes formas isoméricas podem ser removidas ou separadas uma da outra por meio do uso de métodos convencionais, ou um determinado isômero pode ser obtido por métodos sintéticos convencionais ou por meio de sínteses estereoespecíficas ou assimétricas.

Os especialistas na técnica vão reconhecer diversas metodologias sintéticas que podem ser utilizadas no preparo de pró-drogas não tóxicas farmacologicamente aceitáveis dos compostos incluídos na Fórmula I. Os especialistas na técnica vão reconhecer uma grande variedade de solventes não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis, que podem ser utilizados para preparar solvatos dos compostos da presente invenção, como, por exemplo, água, etanol, óleo mineral, óleo vegetal e dimetilssulfóxido.

Os compostos da Fórmula geral I podem ser administrados por via oral, tópica, parenteral, retal, por inalação ou pulverização, em formulações de dose única, contendo portadores, adjuvantes e veículos convencionais não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis. A administração oral, sob a forma de um comprimido, cápsula, elixir, xarope, pílula, pastilha ou algo do gênero é particularmente preferível. O termo parenteral, conforme utilizado no presente relatório, inclui injeções subcutâneas, intradérmicas, intravasculares (por exemplo, intravenosa), intramusculares, espinhais ou intratecais, ou técnicas de perfusão ou injeção semelhantes.

Além disso, a presente invenção apresenta uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula geral I e um portador farmacologicamente aceitável. Um ou mais compostos da Fórmula geral I podem estar presentes em associação com um ou mais portadores e/ou diluentes e/ou adjuvantes não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis e, se desejável, outros ingredientes ativos.

As composições farmacêuticas contendo os compostos da Fórmula geral I podem ser apresentadas em uma forma apropriada para uso oral, como, por exemplo, comprimidos, pílula, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, ou grânulos ou pós dispersíveis, emulsão, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires.

As composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo constituído por agentes edulcorantes,

agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes, para a obtenção de preparações farmacologicamente refinadas e saborosas.

Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis, que são apropriados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, como o carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, como, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, como, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, como, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por meio do emprego de técnicas conhecidas, para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, proporcionar uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material de retardamento, como, por exemplo, monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila.

As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina, nas quais o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, como, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas moles de gelatina, nas quais o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, como, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

As suspensões aquosas contêm os materiais ativo em mistura com excipientes apropriados para a fabricação de suspensões aquosas. Esses excipientes são agentes de suspensão, como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidropropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes umectantes ou dispersantes podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, como, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, como, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, como, por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol, ou produtos de

condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, como, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, como, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano.

As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, como, por exemplo, etila, n-propila ou p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais hexitol edulcorantes, como, por exemplo, sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por meio da suspensão dos ingredientes ativos em um óleo vegetal, como, por exemplo, óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, como, por exemplo, parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, como, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes edulcorantes, como aqueles descritos acima, e os agentes flavorizantes podem ser adicionados para a obtenção de preparações orais palatáveis. Estas composições podem ser conservadas por meio da adição de um agente antioxidante, como, por exemplo, ácido ascórbico.

Os grânulos e os pós dispersíveis apropriados para a preparação de uma suspensão aquosa por meio da adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente umectante ou dispersante, uma agente de suspensão e um ou mais agentes conservantes. Os agentes umectantes ou dispersantes apropriados e os agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, como, por exemplo, agentes edulcorantes, agentes flavorizantes e agentes corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser na forma de emulsões do tipo óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, como, por exemplo, azeite de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, como, por exemplo, parafina líquida ou as misturas destes. Os agentes emulsificantes apropriados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, como, por exemplo, goma de tragacanto e goma de

acácia, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo, soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol, anidridos, como, por exemplo, monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, como, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes e flavorizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, como, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter agentes suavizantes (demulcentes), agentes conservantes, agentes flavorizantes e agentes corantes.

Os compostos também podem ser administrados sob a forma de supositórios para a administração por via retal ou vaginal da droga. Estas composições podem ser preparadas por meio da mistura da droga com um excipiente não irritante apropriado, que é sólido sob temperaturas normais, mas líquido sob temperatura retal ou vaginal e, conseqüentemente, derrete no reto ou na vagina para a liberação da droga. Esses materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma suspensão oleosa ou aquosa estéril injetável. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na arte, por meio do uso dos ditos agentes umectantes ou dispersantes e agentes de dispersão apropriados mencionados acima. A preparação estéril injetável também pode ser uma solução ou suspensão estéril injetável em um diluente ou solvente não-tóxico aceitável sob o aspecto parental, como, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol. Os solventes e veículos aceitáveis que podem ser utilizados são água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, como, por exemplo, o ácido oléico, podem ser utilizados na preparação de injetáveis.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por via transdérmica, por meio do uso de métodos conhecidos

pelos especialistas na técnica (vide, por exemplo: Chien; "*Transdermal Controlled Systemic Medications*", Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp e outros. WO 94/04157, 3 de março de 1994).

Os compostos da Fórmula geral I podem ser administrados por via parenteral em um meio estéril. A droga, dependendo do veículo e da concentração utilizados, pode ser suspensa ou dissolvida no veículo. De forma vantajosa, os adjuvantes, como, por exemplo, agentes anestésicos locais, agentes conservantes e agentes de tamponamento, podem ser dissolvidos no veículo.

Para a administração a animais não-humanos, a composição também pode ser adicionada à alimentação animal ou à água potável. Será conveniente formular estas composições para alimentos para animais e água potável para que o animal receba uma quantidade apropriada da composição juntamente com sua alimentação. Também será conveniente apresentar a composição como uma pré-mistura, para ser adicionada aos alimentos ou à água potável.

Para todos os regimes de utilização apresentados no presente relatório para os compostos da Fórmula I, a posologia diária oral será, de preferência, de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. A dose diária para administração injetável, incluindo injeções por via intravenosa, intramuscular, subcutânea e parenteral, e o uso de técnicas de infusão será, de preferência, de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. A posologia diária retal será, de preferência, de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. A posologia diária vaginal será, de preferência, de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. A posologia diária tópica será, de preferência, de 0,01 a 200 mg administrada entre uma a quatro vezes por dia. A concentração transdérmica será, de preferência, aquela necessária para manter uma dose diária de 0,01-200 mg/kg. A posologia diária de inalação será, de preferência, de 0,01 a 200 mg/kg do peso corporal total.

Deverá ser observado, no entanto, que o nível de dose específico para um determinado paciente dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade dos compostos específicos empregados, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a via de

administração, a taxa de excreção, a combinação da droga e a gravidade da doença específica em tratamento.

Os compostos preferidos da presente invenção terão certas propriedades farmacológicas. Essas propriedades incluem, mas não ficam limitadas à biodisponibilidade oral, baixa toxicidade, baixo grau de ligação protéica sérica e meia-vida *in vitro* e *in vivo* desejável.

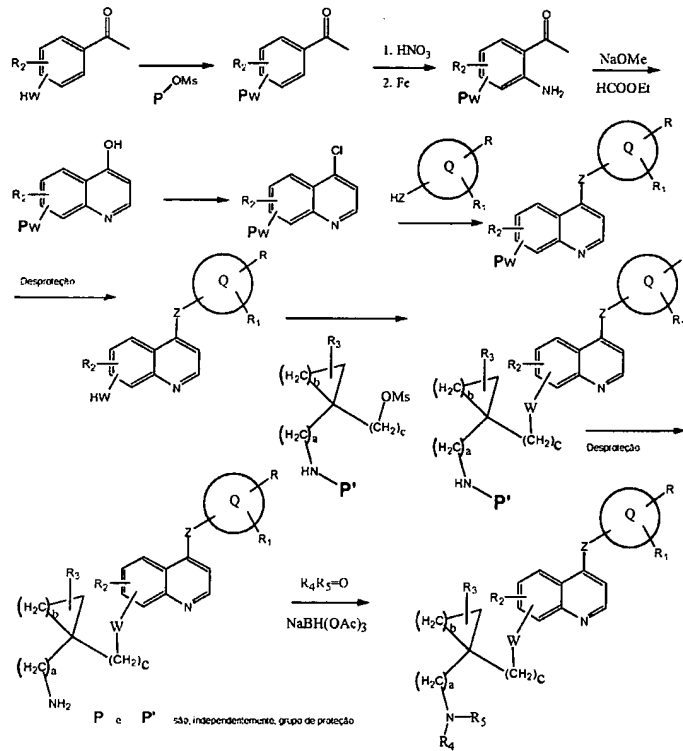
Os ensaios podem ser utilizados para prever estas propriedades farmacológicas desejáveis. Os ensaios utilizados para prever a biodisponibilidade incluem o transporte em todas as monocamadas de células intestinais humanas, incluindo monocamadas de células Caco-2. A toxicidade para hepatócitos cultivados pode ser utilizada para prever a toxicidade do composto. A penetração da barreira hematoencefálica de um composto em seres humanos pode ser prevista a partir dos níveis cerebrais do composto dado a animais de laboratório por via intravenosa.

A ligação das proteínas séricas pode ser prevista por meio de ensaios de ligação da albumina. Esses ensaios são descritos em uma revisão por Oravcova e outros (*Journal of Chromatography B* (1996), volume 677, páginas 1-27). A meia-vida dos compostos é inversamente proporcional à frequência da dosagem de um composto. A meia-vida *in vitro* dos compostos pode ser prevista a partir de ensaios de meia-vida microssômica, como, por exemplo, descrito por Kuhnz e Gieschen (*Drug Metabolism and Disposition*, 1998, volume 26, páginas 1120-1127).

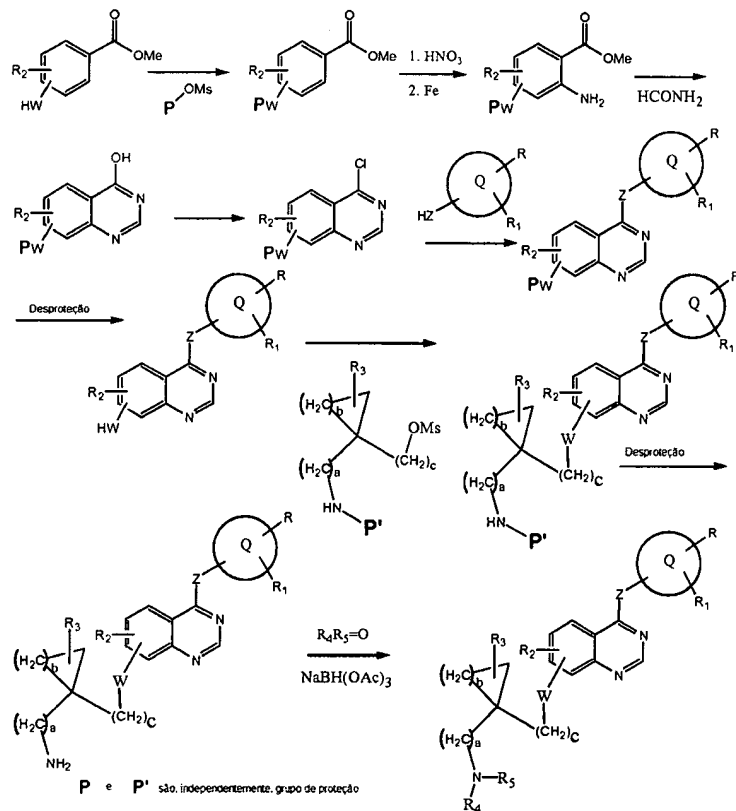
As ilustrações representativas da preparação da presente invenção são dadas do Esquema I ao Esquema V. Os especialistas na técnica reconhecerão que os materiais de partida podem ser variados e etapas adicionais podem ser empregadas para a produção de compostos incluídos na presente invenção.

Esquema I:

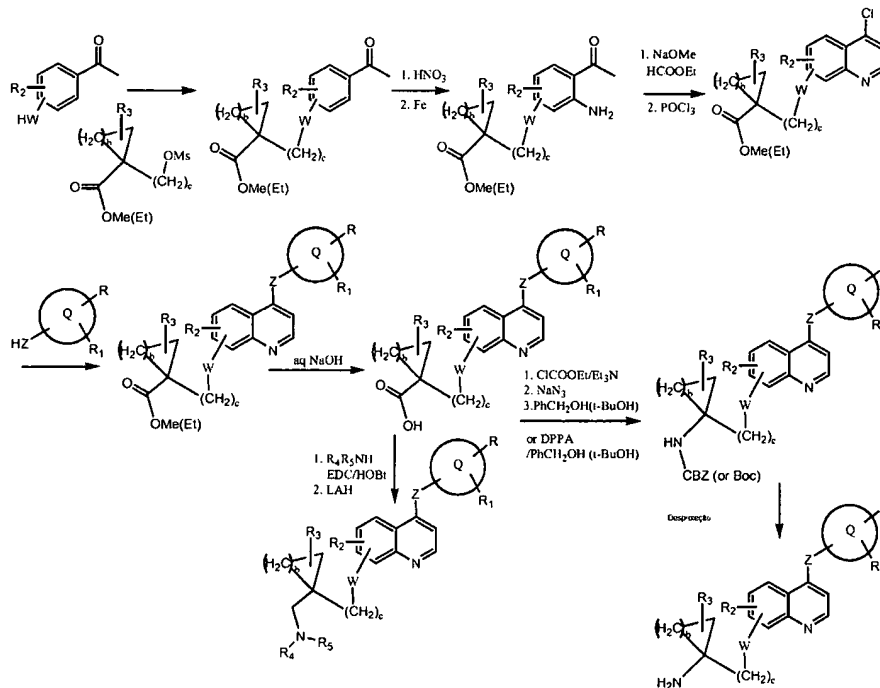




Esquema IV:

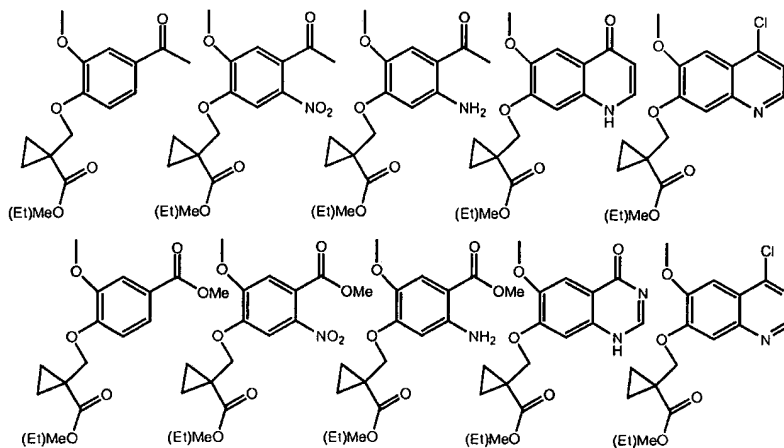


Esquema V:

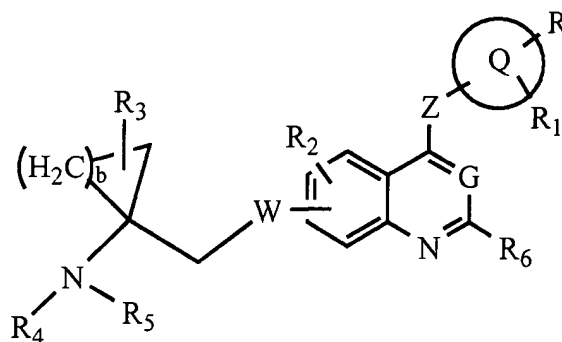


Os derivados do arcabouço de quinazolinina podem ser feitos de forma similar, de acordo com o processo químico descrito acima.

De acordo com o processo químico descrito acima, um composto químico intermediário que pode ser feito é selecionado do grupo que consiste em:



Os seguintes exemplos da Fórmula II não limitadores podem ser preparados de forma similar, de acordo com os métodos descritos nos Esquemas de I a V.

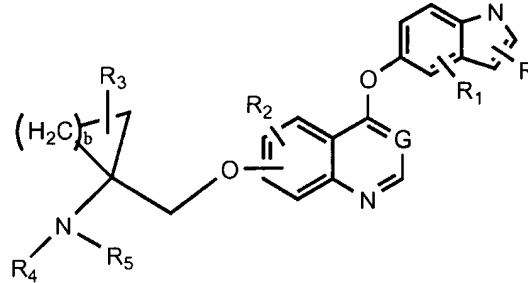


Fórmula II

Sendo que:

- X e Z são, cada um deles, independentemente
  - 5 selecionados entre O ou N-R;
  - G é selecionado entre C-R ou N;
  - R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior;
  - 10 - R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(=O)- ou alquilenila inferior-C(=O)-;
  - 15 - R<sub>6</sub> é H ou F;
  - b é selecionado entre 1, 2 ou 3;
  - o anel Q é selecionado dos seguintes grupos:
- 
- ou um sal farmacêuticamente aceitável de tais
  - 20 substâncias.

Os seguintes exemplos da Fórmula III não limitadores podem ser preparados de forma similar, de acordo com os métodos descritos nos Esquemas de I a V.



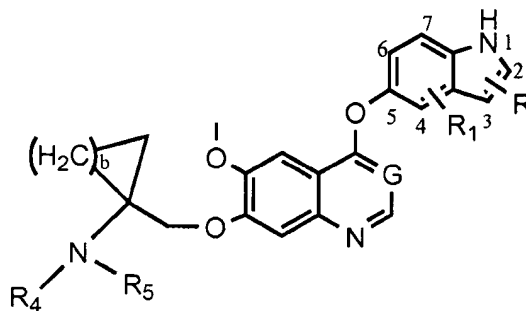
5

Fórmula III

Sendo que:

- G é selecionado entre C-R ou N;
- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(=O)- ou alquilenila inferior-C(=O)-;
- b é selecionado entre 1, 2 ou 3;
- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

Os seguintes exemplos da Fórmula IV não limitadores podem ser preparados de forma similar, de acordo com os métodos descritos nos Esquemas de I a V.

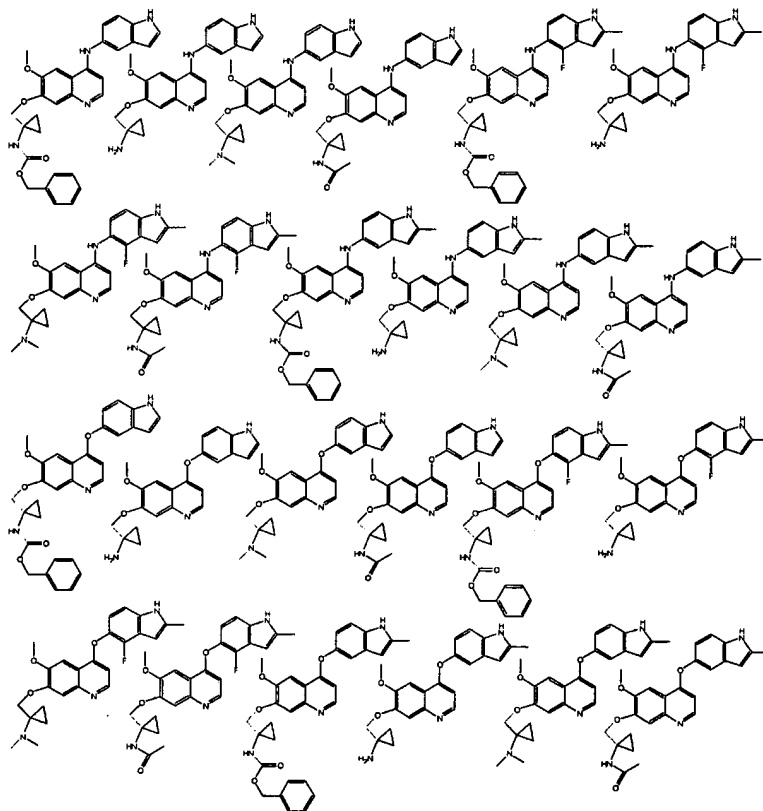


## Fórmula IV

Sendo que:

- R<sub>1</sub> é selecionado entre H ou 4-F;
- R<sub>4</sub> é H ou CH<sub>3</sub>;
- 5        - R<sub>5</sub> é selecionado entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO-, Bz1OCO- ou -t-BuOCO;
- b é selecionado entre 1, 2 ou 3;
- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

10       Os seguintes exemplos não limitadores podem ser preparados de forma similar, de acordo com os métodos descritos nos Esquemas de I a V.



- 15       - ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

Em alguns casos, a proteção de certas funcionalidades reativas pode ser necessária para a obtenção de algumas das transformações

acima. Em geral, a necessidade de tais grupos de proteção ficará aparente aos especialistas na técnica de síntese orgânica, bem como as condições necessárias para anexar e remover tais grupos. Os especialistas na técnica reconhecerão que, em certos casos, será necessário utilizar diferentes solventes ou reagentes para a  
5 obtenção de algumas das transformações acima.

No presente pedido de patente, as citações de todos os artigos e referências, incluindo patentes, são incorporadas no presente relatório a título de referência, em sua totalidade.

A presente invenção também é ilustrada pelos seguintes  
10 exemplos, que não devem ser considerados limitadores da presente invenção em relação ao âmbito e ao espírito dos procedimentos específicos descritos.

Os materiais de partida são e vários intermediários podem ser obtidos de fontes comerciais, preparados a partir de compostos orgânicos comercialmente disponíveis, ou preparados por meio de métodos sintéticos  
15 bastante conhecidos.

Os métodos exemplares para a preparação dos intermediários da presente invenção são estabelecidos nos exemplos abaixo.

As seguintes abreviações foram utilizadas e outras são representações padrão de fórmula química: EtOH: etanol, MeOH: metanol, RT:  
20 temperatura ambiente, DMA: *N,N*-dimetilacetamida, DIPEA: diisopropiletilamina, DCM: Diclorometano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, DMAP: dimetilaminopiridina, EtOAc: acetato de etila, HOBT: 1-hidroxibenzotriazol hidratado, EDC: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, MsCl: cloreto de metanossulfonila, eq: equivalente, g: grama, mg: miligrama, ml: mililitro,  $\mu$ l: microlitro

25 Exemplo 1: Benzil-1-((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil-carbamato

Um grama (1 g) de 7-benzilóxi-6-metóxi-quinolin-4-ol (WO2006108059) foi refluído com  $\text{POCl}_3$  (8 ml) durante 3 horas. A reação foi evaporada e dissolvida em DCM (80 ml), que foi lavado com água gelada seguido  
30 por salmoura. A camada orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada até a secura para a obtenção de um sólido amarelo escuro como 4-cloro-7-benzilóxi-6-metóxi-quinolina que foi misturado com 5-aminoindol (600 mg) em isopropanol (15 ml). A

mistura foi refluída durante uma hora e resfriada à temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado para a obtenção do produto como 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-benzilóxi-6-metóxi-quinolina (710 mg). Este produto foi misturado com Pd/C (100 mg, 10%) em EtOH (80 ml) e hidrogenado a 50 psi durante 8 horas, para a  
5 obtenção de uma suspensão cinza, que foi evaporada até a secura como 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metóxi-quinolina (~85% de pureza) para a próxima etapa sem purificação.

250 mg de N-CBZ-amino-1-(hidróxi-metil)ciclopropano preparado de forma similar, de acordo com JMC 31, 2004, 1998, foram  
10 dissolvidos em DCM (25 ml), com DIPEA (250 µl) e mexido a 0°C durante 15 minutos. À reação, foi adicionado MsCl (1,1 eq) e agitada durante 30 minutos. A reação foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub>, água, salmoura e secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi evaporada para a obtenção de N-CBZ-amino-1-(metilssulfoniloximetil)ciclopropano como um sólido de cor de creme de leite. Este  
15 sólido foi misturado com o acima mencionado 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metóxi-quinolina (250 mg) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg) em DMA (4 ml). A reação foi aquecida a 100°C por 10 horas e misturada com EtOAc e água, depois filtrada e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura e secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de sílica gel  
20 para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 509

#### Exemplo 2:

7-((1-aminociclopropil)metóxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-metoxiquinolin-4-amina

Método A: O produto do Exemplo 1 (100 mg) foi misturado  
25 com Pd/C (10%, 40 mg) em EtOH (20 ml) e hidrogenado a 50 psi por 12 horas. A reação foi filtrada através de Celite e evaporada para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 375

Método B: O produto do Exemplo 1 (100 mg) foi misturado  
30 com ácido cético (1 ml) e HBr/ácido acético a 33% (1 ml). A reação foi misturada à temperatura ambiente durante uma hora e diluída com EtOHAc/H<sub>2</sub>O, depois basificada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi secada, evaporada e purificada com coluna de sílica gel para a obtenção do produto titulado. Massa: (M+1), 375

## Exemplo 3:

7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metóxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-  
metoxiquinolin-4-amina

O produto do Exemplo 2 (60 mg) foi misturado com HCHO  
5 (30 µl, 37% em H<sub>2</sub>O), NaBH (OAc)<sub>3</sub> (2 eq) em DCM (5ml) e mexido à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de sílica gel para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 403

## Exemplo 4:

N-(1-((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-  
10 ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida

O produto do Exemplo 3 (50 mg) foi misturado com anidrido acético (30 µl) em DCM (8 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de sílica gel para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 417

## 15 Exemplo 5:

Benzil-1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-  
7-ilóxi)metil) ciclopropilcarbamato

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 1, por meio do uso de 2-metil-5-aminoindol, em vez de 5-aminoindol.  
20 Massa: (M + 1), 523

## Exemplo 6:

7-((1-aminociclopropil)metóxi)-6-metóxi-N-(2-metil-1H-  
indol-5-il)quinolin-4-amina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
25 Exemplo 2, iniciando pelo composto do Exemplo 5. Massa: (M + 1), 389

## Exemplo 7:

7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metóxi)-6-metóxi-N-(2-  
metil-1H-indol-5-il)quinolin-4-amina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
30 Exemplo 3, iniciando pelo composto do Exemplo 6. Massa: (M + 1), 417

## Exemplo 8:

N-(1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 4, iniciando pelo composto do Exemplo 6. Massa: (M + 1), 431

5 Exemplo 9:

Metil-1-((4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropano-carboxilato

5 ml de dimetil-1,1-ciclopropanodicarboxilato foram misturados com NaOH (1,4 g) em MeOH (40 ml)/água (4 ml). A mistura de reação  
10 foi mexida durante a noite à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. Ao resíduo, foi adicionado éter (50 ml), água (50 ml) e extraído uma vez. A camada aquosa foi acidificada com HCl 6N e extraída três vezes com éter, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e evaporada para a obtenção de ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (4 g).

15 O produto acima foi misturado com DIPEA (1,2 eq) em THF e agitado a 0°C durante 10 minutos. À reação, foi adicionado clorofornato de etila (1 eq) lentamente e também foi agitada durante 1,5 hora de 0°C à temperatura ambiente. À reação resfriada a 0°C, foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (1,5 eq) lentamente seguido por MeOH (2 eq) e agitada durante 2 horas de 0°C à  
20 temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura e secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para a obtenção de metil-1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato (2,5 g).

O produto acima foi misturado com DCM (40 ml) com  
25 DIPEA (4 ml) e agitado a 0°C durante 15 minutos. À reação, foi adicionado MsC1 (1,1 eq) e agitada durante 30 minutos. A reação foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub>, água e salmoura, e secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi evaporada e misturada com 4-hidroxi-3-metóxi-acetofenona (0,9 eq) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq) em DMF (20 ml). A reação foi aquecida à 100°C durante 6 horas e diluída com EtOAc e  
30 água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e depois secada e evaporada para a obtenção de metil-1-((4-acetil-2-metoxifenóxi)metil) ciclopropanocarboxilato (1,8 g). Este produto foi

dissolvido em ácido acético (5 ml) e agitado à temperatura ambiente. À reação, foi adicionado muito lentamente, ácido nítrico (8 ml, 60%) e agitado à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi derramada em água congelada e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e secada.

A solução foi evaporada e misturada com pó de ferro (1,5 g) e NH<sub>4</sub>Cl (150 mg) em EtOH/H<sub>2</sub>O (80 ml, 9/1). A reação foi refluxida durante 3 horas e filtrada através de Celite seguida por evaporação. O resíduo foi misturado com EtOAc/H<sub>2</sub>O e extraído com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para a obtenção de metil-1-((5-amino-4-acetil-2-metoxifenóxi)metil)-ciclopropanocarboxilato (1 g).

O produto acima foi misturado com NaOMe preparado fresco (2 eq) em éter dimetílico de etilenoglicol (30 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura foi adicionado HCOOEt (3 eq), a reação foi mexida durante a noite à temperatura ambiente e neutralizada com HCl 6N. A reação foi evaporada com gel de sílica até a secura e purificada em coluna de gel de sílica com DCM/MeOH como eluente, para a obtenção de metil-1-((4 - hidroxil-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanocarboxilato (600 mg). Este produto foi refluxido com POCl<sub>3</sub> (4 ml) durante 3 horas e evaporado, depois dissolvido em DCM. A solução foi lavada com água congelada, seguida por salmoura. A camada orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada, para a formação de metil-1-((4-cloro-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil) ciclopropanocarboxilato (500 mg.)

O produto acima foi misturado com DMAP (1,5 eq), 2-metil-4-fluoro-5-hidroxiindol (WO0047212) (1 eq) em dioxano (20 ml). A reação foi refluxida durante três dias e diluída com EtOAc e água, e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para a obtenção do produto titulado (300 mg). Massa (M + 1), 451

Exemplo 10:

Ácido 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropano-carboxílico

O produto do Exemplo 9 (300 mg) foi misturado com NaOH (3 eq) em MeOH (15 ml) e refluído durante 30 minutos. A reação foi evaporada e ajusta a Ph=6, depois filtrado para a obtenção do composto titulado (150 mg). Massa: (M + 1), 437

5 Exemplo 11:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetil-ciclopropanocarboxamida

O produto do Exemplo 10 (100 mg) foi misturado com DIPEA (1,5 eq), EDC (1,25 eq), HOBT (1 eq) e cloridrato de dimetilamina (3 eq) em DCM (20 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> e secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de sílica gel, para a obtenção do produto titulado (80 mg). Massa: (M + 1), 464

15 Exemplo 12:

1-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina

O produto do Exemplo 11 (80 mg) foi misturado com LAH (2 eq) em THF (10 ml) a 0°C durante 10 minutos. A reação foi refluída durante 45 minutos e arrefecida com água. A solução foi evaporada e purificada com coluna de sílica gel, para a obtenção do produto titulado (50 mg). Massa: (M + 1), 450

20 Exemplo 13:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina(pirrolidin-1-il)metanona

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 11, por meio do uso de pirrolidina, em vez de cloridrato de dimetilamina. Massa: (M + 1), 490

25 Exemplo 14:

4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)metóxi)quinolinona

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 12, iniciando pelo composto do Exemplo 13. Massa: (M + 1), 476

30 Exemplo 15:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 11, por meio do uso de metilpiperazina, em vez de cloridrato de dimetilamina. Massa: (M + 1), 519

Exemplo 16:

4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-ciclopropil)metóxi)quinolinona

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 12, iniciando pelo composto do Exemplo 15. Massa: (M + 1), 505

Exemplo 17:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-(morfolina)metanona

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 11, por meio do uso de morfolina, em vez de cloridrato de dimetilamina. Massa: (M + 1), 506

Exemplo 18:

4-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)morfolina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 12, iniciando pelo composto do Exemplo 17. Massa: (M + 1), 492

Exemplo 19:

Benzil-1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato

Método A: 800 mg de ácido 1-((4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil) ciclopropano carboxílico (preparado de forma similar aos Exemplos 9 e 10, por meio do uso de 5-hidroxiindol) foram misturados com DIPEA (1 ml) em acetona (10 ml) a 0°C. À reação, foi lentamente adicionado CICOOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (600 µl) e a mesma foi agitada durante 2 horas de 0°C até a temperatura ambiente. NaN<sub>3</sub> (1g)/H<sub>2</sub>O (1ml) foi adicionado à reação e agitado por 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc e água, e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e secada

e evaporada sem purificação adicional. O resíduo foi misturado com álcool benzílico (450 ml) em tolueno (10 ml) e refluído durante 1,5 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 510

5 Método B: o ácido 1-((4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropano carboxílico (100 mg) foi misturado com DPPA (1,2 eq) e álcool benzílico (2 eq) em tolueno (6 ml). A reação foi refluída durante 4 horas e evaporada e purificada com coluna de sílica gel, para a obtenção do produto titulado (60 mg). Massa: (M + 1), 510

10 Método C: 500 g de 4-cloro-7-benzilóxi-6-metóxi-quinolina (preparado do Exemplo 1) foram misturados com DMAP (1,5 eq), 5-hidroxiindol (1 eq) em dioxano (20 ml). A reação foi refluída durante três dias e diluída com EtOAc e água, e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e secada. A solução foi evaporada e purificada  
15 com coluna de gel de sílica para a obtenção do produto titulado (150 mg), que foi misturado com Pd/C (80 mg, 10%), HCONH<sub>4</sub> (150 mg) em EtOH (10 ml). A mistura foi refluída durante uma hora e evaporada, depois misturada com água (2 ml). O sólido foi filtrado e lavado com água duas vezes e MeOH frio para a próxima etapa sem purificação adicional. N-CBZ-amino-1-  
20 (metilssulfoniloximetil)ciclopropano (preparado do Exemplo 1) foi misturado com o produto acima e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg) em DMA (4 ml). A reação foi aquecida à 100<sup>o</sup>C durante 10 horas e misturada com EtOAc e água, depois filtrada e novamente extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, e depois secada. A solução foi evaporada e purificada com coluna de  
25 gel de sílica para a obtenção do produto titulado. Massa: (M + 1), 510

Exemplo 20:

1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
30 Exemplo 2, iniciando pelo composto do Exemplo 19. Massa: (M + 1), 376

Exemplo 21:

1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 3, iniciando pelo composto do Exemplo 20. Massa: (M + 1), 404

5 Exemplo 22:

N-(1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 4, iniciando pelo composto do Exemplo 20. Massa: (M + 1), 418

10 Exemplo 23:

Benzil-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 19, por meio do uso de 2-metil-4-fluoro-5-hidroxiindol, em vez de 5-  
15 hidroxindol. Massa: (M + 1), 542

Exemplo 24:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
20 Exemplo 2, iniciando pelo composto do Exemplo 23. Massa: (M + 1), 408

Exemplo 25:

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
25 Exemplo 3, iniciando pelo composto do Exemplo 24. Massa: (M + 1), 436

Exemplo 26:

N-(1-((4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
30 Exemplo 4, iniciando pelo composto do Exemplo 24. Massa: (M + 1), 450

Exemplo 27:

N-(ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina

O composto do Exemplo 24 (100 mg) foi refluído com ciclopropanocarbaldeído (2 eq) em EtOH (8 ml) durante 4 horas. À reação, foi  
5 adicionado NaBH<sub>4</sub> (2,2 eq). A reação foi refluída durante 20 minutos e evaporada. O resíduo foi purificado com coluna de sílica gel, para a obtenção do produto titulado (50 mg). Massa: (M + 1), 462

Exemplo 28:

N-(ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-  
10 6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N-metilciclopropanamina

O composto do Exemplo 27 (50 mg) foi misturado com HCHO (2 eq, 37% em H<sub>2</sub>O), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2 eq) em DCM (5 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com  
15 coluna de sílica gel, para a obtenção do produto titulado (20 mg). Massa: (M + 1), 476

Exemplo 29:

Benzil-1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
20 Exemplo 19, por meio do uso de 2-metil-5-fluoro-5-hidroxiindol, em vez de 5-hidroxiindol. Massa: (M + 1), 524

Exemplo 30:

1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
25 Exemplo 2, iniciando pelo composto do Exemplo 29. Massa: (M + 1), 390

Exemplo 31:

1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao  
30 Exemplo 3, iniciando pelo composto do Exemplo 30. Massa: (M + 1), 418

Exemplo 32:

N-(1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 4, iniciando pelo composto do Exemplo 30. Massa: (M + 1), 432

5

Exemplo 33:

N-ciclopropil-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-ciclopropanocarboxamida

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 11, por meio do uso de ciclopropilamina, em vez de cloridrato de dimetilamina. Massa: (M + 1), 476

10

Exemplo 34:

N-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)ciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 22, iniciando pelo composto do Exemplo 34. Massa: (M + 1), 462

15

Exemplo 35:

N-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)-N-metilciclopropanamina

O composto titular foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 28, iniciando pelo composto do Exemplo 34. Massa: (M + 1), 476

20

Exemplos de Formação de Sal:

O composto do Exemplo 21 (ou Exemplo 24, ou Exemplo 25, ou Exemplo 27 ou Exemplo 28) (100 mg) foi dissolvido em EtOAc (1 ml) e, à solução, foi adicionado solução de 2N HCl/éter (0,5 ml). A solução foi evaporada para a obtenção de um sólido de cor creme de leite como seu sal de HCl.

25

Os outros sais farmacologicamente aceitáveis, como, por exemplo, sal do ácido hidrobromico, sal do ácido sulfúrico, sal do ácido nítrico ou sal do ácido fosfórico; ou sal do ácido succínico, sal do ácido maleico, sal do ácido acético, sal do ácido fumárico, sal do ácido cítrico, sal do ácido tartárico, sal do ácido benzóico, sal do ácido p-toluenossulfônico, sal do ácido metanossulfônico ou sal do ácido naftalenossulfônico pode ser preparado de

30

forma semelhante. Ele pode ser feito sob temperaturas altas com EtOH, MeOH ou isopropanol, bem como com outros solventes farmacologicamente aceitáveis.

Exemplos de Formulação:

5 Abaixo, exemplos das formulações, cuja finalidade é meramente ilustrativo e de nenhuma forma devem ser interpretados de maneira restritiva.

Exemplo de Formulação 1:

Cada cápsula contém:

Composto do Exemplo 21	100,0 mg
10 (ou Exemplo 24, ou Exemplo 25, ou Exemplo 27 ou Exemplo 28)	
Amido de milho	23,0 mg
Carboximetilcelulose de cálcio	22,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	3,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	<hr/>
	150,0 mg

Exemplo de Formulação 2:

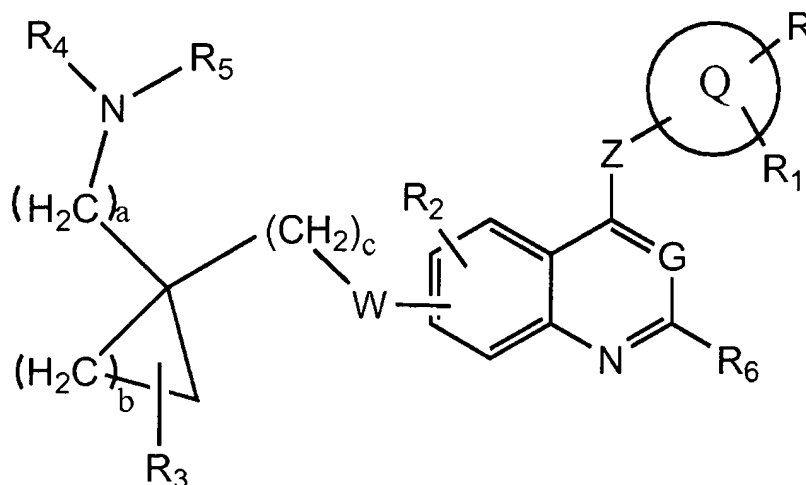
Uma solução contém:

Composto do Exemplo 20	de 1 a 10 g
(ou Exemplo 24, ou Exemplo 25, ou Exemplo 27 ou Exemplo 28)	
Ácido acético ou hidróxido de sódio	de 0,5 a 1 g
P-hidroxibenzoato de etila	0,1 g
Água purificada	88,9 a 98,4 g
	<hr/>
	100,0 mg

15 Exemplo de Formulação 3:

Um pó para misturar com alimento contém:

Composto do Exemplo 20	de 1 a 10 g
(ou Exemplo 24, ou Exemplo 25, ou Exemplo 27 ou Exemplo 28)	
Amido de milho	98,5 a 89,5 g
Ácido silícico anídrico fraco	0,5 g
	<hr/>
	100,00 g

**REIVINDICAÇÕES****1. COMPOSTO DA FÓRMULA I**

Fórmula I

- 5 caracterizado pelo fato de:
- R ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquila, cicloalquenila, arila, arila inferior, heterociclila ou heterociclila inferior;
  - 10 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;
  - R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-SO<sub>2</sub>-, ari-SO<sub>2</sub>-, ari-alquilenila inferior-SO<sub>2</sub>-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(O)-, ari-alquilenila inferior-C(=O)-, alquila inferior-N(R)C(=O)-, ari-N(R)C(=O)- ou ari-alquilenila inferior-N(R)C(=O)-;
  - 15 - R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> conectarem-se para formar um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros com seu nitrogênio anexado;
  - R<sub>6</sub> ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior;
  - 20

- W e Z serem, cada um deles, independentemente selecionados entre O, S, N-R ou CH-R;
- G ser selecionado entre C-R, C-(NC) ou N;
- a e c serem, cada um deles, independentemente selecionados entre 0, 1, 2, 3 ou 4;
- b ser selecionado entre 1, 2, 3, 4 ou 5;
- o anel Q ser uma porção monocíclica, bicíclica tricíclica de 5 a 13 membros, cuja porção pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e opcionalmente pode conter de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S;
- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

**2. COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

- R ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquila, cicloalquenila, arila, arila inferior, heterocíclica ou heterocíclica inferior;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoialcóxi inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, t-butil-OC(=O)-, benzil-OC(=O)- ou CH<sub>3</sub>C(=O);
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> conectarem-se para formar um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros com seu nitrogênio anexado;
- R<sub>6</sub> ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior;
- W e Z serem, cada um deles, independentemente selecionados entre O, S, N-R ou CH-R;
- G ser selecionado entre C-R, C-(NC) ou N;
- a e c serem, cada um deles, independentemente selecionados entre 0, 1, 2, 3 ou 4;
- b ser selecionado entre 1, 2, 3, 4 ou 5;

- o anel Q ser uma porção monocíclica, bicíclica tricíclica de 5 a 13 membros, cuja porção pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e opcionalmente pode conter de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S;

5 - ou um sal farmaceuticamente aceitável de tais substâncias.

**3. COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

- R ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquila, cicloalquenila, arila, arila inferior, heterociclila ou heterociclila inferior;

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, 15 alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;

- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, t-butil-OC(=O)-, benzil-OC(=O)- ou CH<sub>3</sub>C(=O);

- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> formarem um anel saturado de 4 a 6 membros 20 como um heterociclila com seu nitrogênio anexado;

- R<sub>6</sub> ser selecionado entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior;

- W e Z serem, cada um deles, independentemente selecionados entre O, S, N-R ou CH-R;

25 - G ser selecionado entre C-R, C-(NC) ou N;

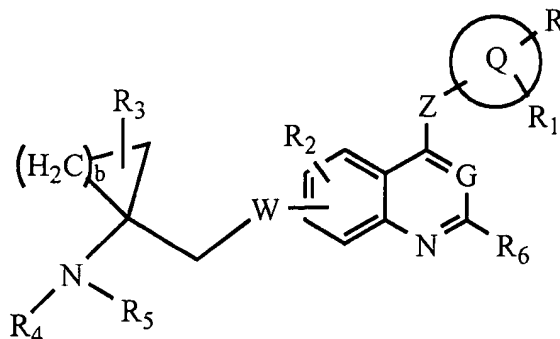
- a e c serem, cada um deles, independentemente selecionados entre 0, 1, ou 2;

- b ser selecionado entre 1, 2 ou 3;

- o anel Q ser arila ou uma porção bicíclica 30 heteroaromática de 9 a 10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente entre O, N e S;

- ou um sal farmaceuticamente aceitável de tais substâncias.

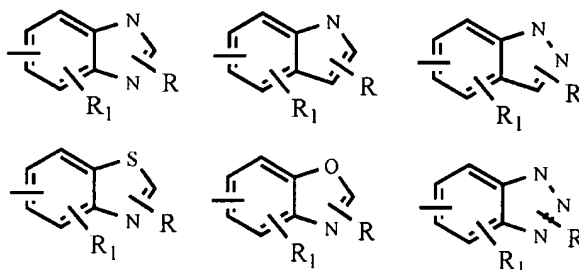
4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, representado pela Fórmula II:



Fórmula II

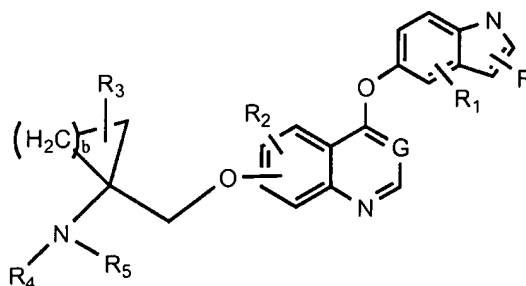
caracterizado pelo fato de:

- X e Z serem, cada um deles, independentemente selecionados entre O ou N-R;
- G ser selecionado entre C-R ou N;
- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, alquenila inferior, alquienila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquienila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(=O)- ou alquienila inferior-C(=O)-;
- R<sub>6</sub> ser H ou F;
- b ser selecionado entre 1, 2 ou 3;
- o anel Q ser selecionado dos seguintes grupos:



- ou um sal farmaceuticamente aceitável de tais substâncias.

5. **COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, representado pela Fórmula III:

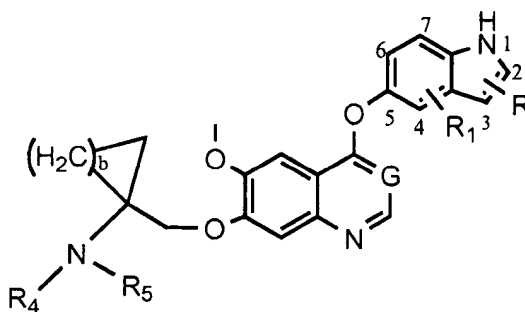


Fórmula III

caracterizado pelo fato de:

- G ser selecionado entre C-R ou N;
- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um deles, independentemente selecionados entre H, halogênio, halogeno-alquila inferior, alquila inferior, cicloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, alcoxicóxi inferior, alquenila inferior, alquínila inferior, alquila inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-alquilenila inferior-OC(=O)-, alquila inferior-C(=O)-, ari-C(=O)- ou alquilenila inferior-C(=O)-;
- b ser selecionado entre 1, 2 ou 3;
- ou um sal farmacêuticamente aceitável de tais substâncias.

6. **COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, representado pela Fórmula IV:

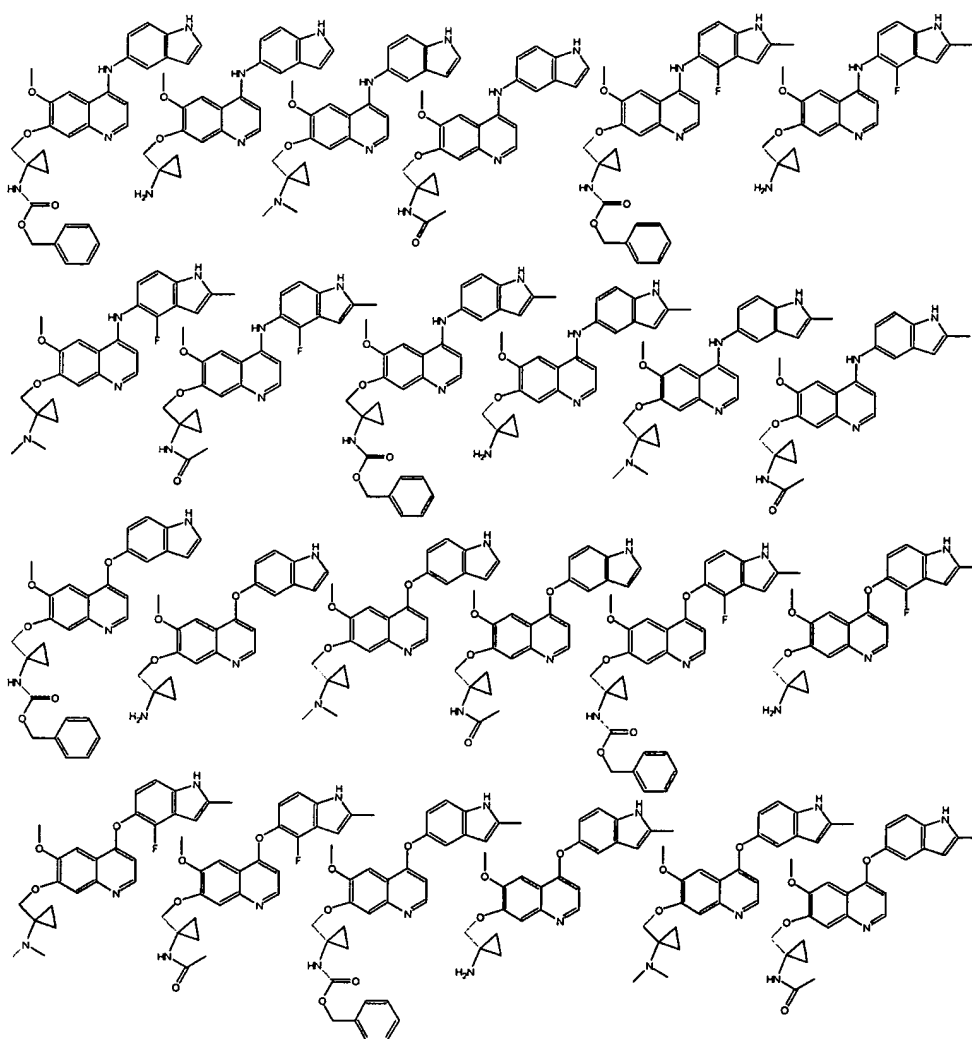


Fórmula IV

caracterizado pelo fato de:

- R<sub>1</sub> ser selecionado entre H ou 4-F;
  - R<sub>4</sub> ser H ou CH<sub>3</sub>;
  - R<sub>5</sub> ser selecionado entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO-, Bz1OCO- ou
- 5 -t-BuOCO;
- b ser selecionado entre 1, 2 ou 3;
  - G ser CH ou N;
  - R ser H ou 2-CH<sub>3</sub>;
  - ou um sal farmaceuticamente aceitável de tais
- 10 substâncias.

**7. COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:



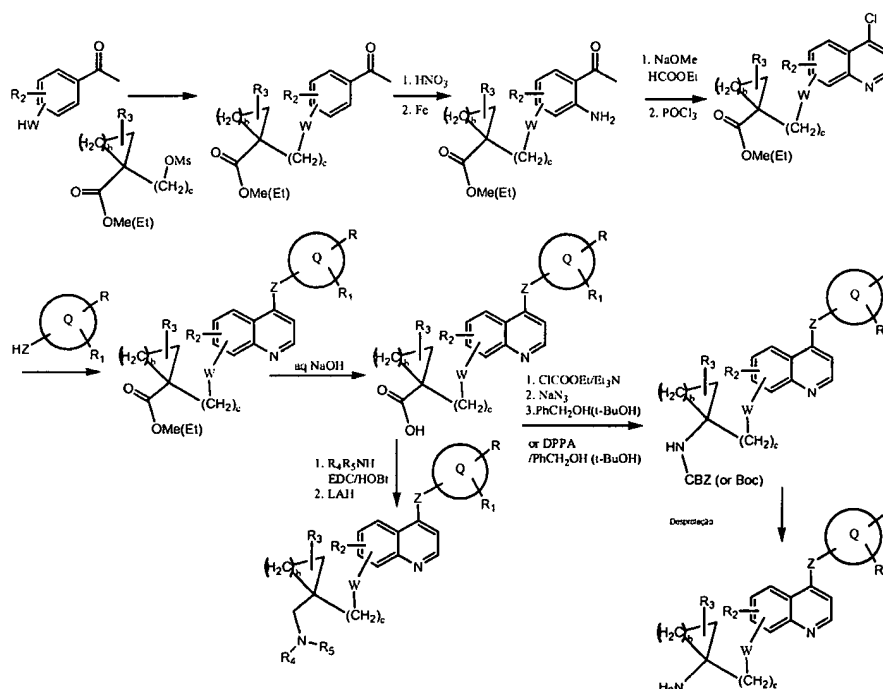
- ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

**8. COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em: Benzil-1-  
 5 ((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil-carbamato, 7-((1-aminociclopropil)metóxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-metoxiquinolin-4-amina, 7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metóxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-metoxiquinolin-4-amina, N-(1-((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida,  
 Benzil-1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-7-ilóxi)metil)  
 10 ciclopropilcarbamato, 7-((1-aminociclopropil)metóxi)-6-metóxi-N-(2-metil-1H-indol-5-il)quinolin-4-amina, 7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metóxi)-6-metóxi-N-(2-metil-1H-indol-5-il)quinolin-4-amina, N-(1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida, Metil-1-((4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropano-carboxilato, Ácido 1-((4-(4-  
 15 fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropano-carboxílico, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetil-ciclopropanocarboxamida, 1-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-N,N-  
 20 dimetilmetanamina(pirrolidin-1-il)metanona, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-(pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metóxi)quinolinona, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-ciclopropil)metóxi)quinolinona, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-  
 25 metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)-(morfolina)metanona, 4-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)morfolina, Benzil-1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato, 1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina, 1-((4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina, N-(1-((4-  
 30 (1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida, Benzil-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina, 1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina, N-(1-((4-fluoro-

2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida, N-(ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina, N-(ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-N-metilciclopropanamina, Benzil-1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropilcarbamato, 1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropanamina, 1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinolin-7-ilóxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina, N-(1-((6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-quinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)acetamida, N-ciclopropil-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)-ciclopropanocarboxamida, N-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)ciclopropanamina, N-((1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinolin-7-ilóxi)metil)ciclopropil)metil)-N-metilciclopropanamina ou um sal farmacologicamente aceitável de tais substâncias.

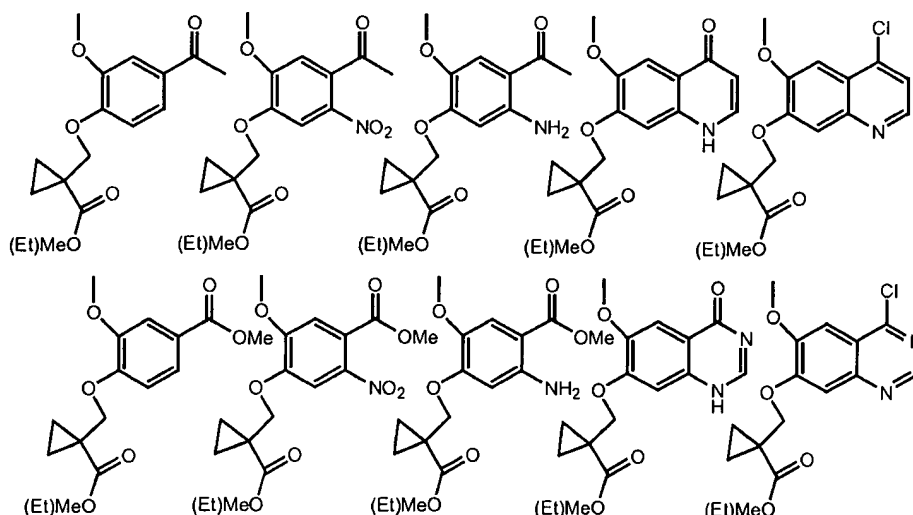
15

**9. MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO CONTENDO A FÓRMULA I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pelo uso do seguinte processo químico:**



os derivados do arcabouço de quinazolinina podem ser feitos de forma similar, de acordo com o processo químico descrito acima.

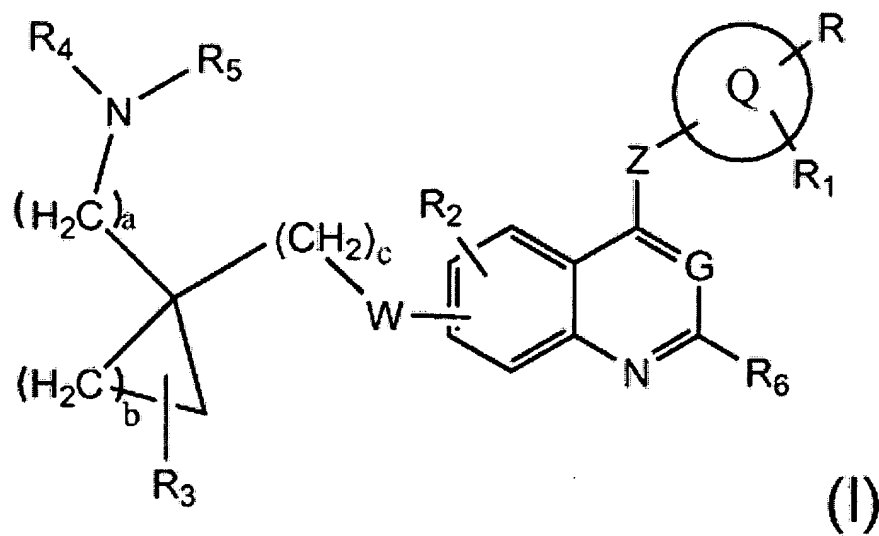
**10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:**



**11. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA** *caracterizada pelo fato* de compreender, como um ingrediente ativo, um composto, conforme definição em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto, ou um hidrato ou solvato do composto e um portador farmacologicamente aceitável.

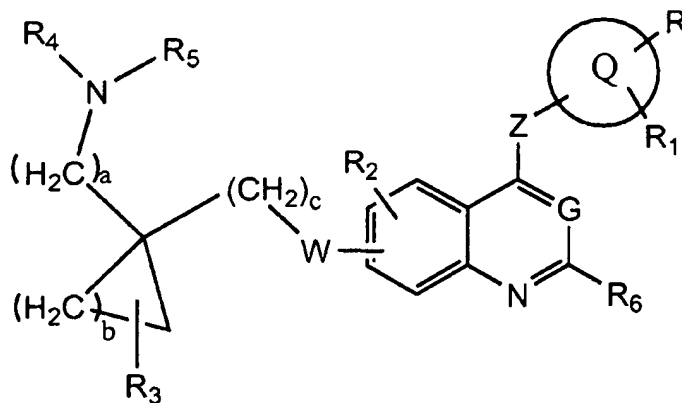
**12. MÉTODO DE TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO,** *caracterizado pelo fato* de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.

**13. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANGIOGÊNESE EM UM INDIVÍDUO,** *caracterizado pelo fato* de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.



**RESUMO**

“COMPOSTOS ESPIRO-SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS DE TRATAMENTO”, trata-se a presente invenção de compostos espiro-substituídos (Tetracarbon) da Fórmula I, bem como dos processos para sua preparação, de composições farmacêuticas contendo os ditos compostos como o ingrediente ativo, métodos para o tratamento de estados patológicos associados à angiogênese, como, por exemplo, cânceres associados à proteína tirosina quinases, bem como sua utilização como medicamentos para serem utilizados na produção de inibição de proteína tirosina quinases, reduzindo os efeitos em animais de sangue quente, como, por exemplo, em seres humanos,



Fórmula I