

(11) Número de Publicação: **PT 1753723 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 215/12 (2007.10) **C07D 215/18** (2007.10)
A61K 31/47 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.05.19**

(30) Prioridade(s): **2004.05.21 US 573120 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.13**
227/2008

(73) Titular(es):

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

(72) Inventor(es):

W. WANG **US**
R. CONSTANTINE **US**
L. LAGNITON **US**
K. BAIR **US**

(74) Mandatário:

FRANCISCO NOVAES CUNHA BRITO SOTO MAIOR DE
ATAYDE
AV. DUQUE D'AVILA, N.º 32, 1º ANDAR 1000-141 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE QUINOLINA SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE QUINESINA MITÓTICA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

<u>EPÍGRAFE:</u>	"DERIVADOS DE QUINOLINA SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE QUINESINA MITÓTICA"
------------------	---

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo do Invento

O presente invento diz respeito a compostos de quinolina substituída e seus sais, ésteres ou profármacos farmaceuticamente aceitáveis, a composições destes compostos em associação a transportadores farmaceuticamente aceitáveis e a usos destes compostos.

Estado da Técnica

As quinesinas são proteínas motoras que utilizam adenosina trifosfato para se ligarem aos microtúbulos e gerar força mecânica. As quinesinas são caracterizadas por um domínio motor que possui aproximadamente 350 resíduos de aminoácidos. Foram já identificadas as estruturas cristalinas dos domínios motores de diversas quinesinas.

Actualmente, foram já identificadas cerca de uma centena de proteínas relacionadas com quinesina (KRP). As quinesinas estão envolvidas em variados processos biológicos celulares, incluindo o transporte de organelos e vesículas e manutenção do retículo endoplasmático. Várias KRPs interagem com os microtúbulos do fuso mitótico ou directamente com os cromossomas e aparentam desempenhar um papel central durante as fases mitóticas do ciclo celular. Estas KRPs mitóticas têm

especial interesse no desenvolvimento de terapêuticas para o tratamento do cancro.

A proteína quinesina do fuso (KSP) (também denominada de Eg5, HsEg5, KNSL1, or KIFII) é uma de várias proteínas motoras relacionadas com quinesina que estão localizadas no fuso mitótico e que se sabe ser necessária para a formação e/ou funcionamento do fuso mitótico bipolar.

Em 1995, ficou demonstrado que a depleção em KSP utilizando um anticorpo dirigido à extremidade C-terminal de KSP detinha as células HeLa em mitose com feixes de microtúbulos monoastrais (Blangy et al., *Cell* 83:1159-1169, 1995). As mutações nos genes *bimC* e *cut7*, que são considerados homólogos do gene da KSP, inviabilizam a separação do centrossoma em *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P., and N.R. Morris, *Cell* 60:1019-1027, 1990) e em *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I., and M. Yanagida, *Nature* 347:563-566, 1990). O tratamento de células quer com ATRA (ácido trans-retinóico), que reduz a expressão de KSP ao nível da produção de proteínas, quer promovendo a depleção em KSP através do uso de oligonucleótidos antisenso, revelou uma inibição significativa do crescimento nas células DAN-G de carcinoma pancreático, indicando assim que as KSP podem estar envolvidas na acção antiproliferativa de todo o ácido trans-retinóico (Kaiser, A., et al., *J. Biol. Chem.* 274, 18925-18931, 1999). Curiosamente, a quinase de proteína de tipo Aurora pEg2 de *Xenopus laevis* demonstrou associar-se a, e fosforilar, XlEg5 (Giet, R., et al., *J. Biol. Chem.* 274:15005-15013, 1999). Os substratos potenciais de quinases de tipo Aurora são de particular interesse para o desenvolvimento de medicamentos contra o cancro. Por exemplo, as quinases Aurora 1 e 2 têm uma sobreexpressão a nível da proteína e do RNA e os genes são amplificados em pacientes com cancro do cólon.

Ficou demonstrado que o "monastrol", o primeiro inibidor de KSP de pequena molécula permeável pelas células, detinha as células na fase de fusos monopolares sem afectar a polimerização dos microtúbulos, como fazem as quimioterapias convencionais como os taxanos ou os alcalóides de vinca (Mayer, T.U., et al., *Science* 286:971-974, 1999). O monastrol foi identificado como um inibidor em rastreios baseados no fenótipo e foi sugerido que este composto possa servir como uma base para o desenvolvimento de medicamentos contra o cancro. A inibição foi avaliada como sendo não competitiva em relação à adenosina trifosfato e rapidamente reversível (DeBonis, S., et al., *Biochemistry* 42:338-349; 2003; Kapoor, T.M., et al., *J. Cell Biol.* 150:975-988, 2000).

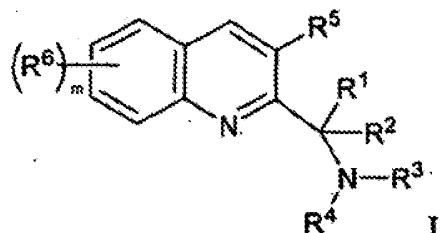
Encontram-se descritos compostos que modulam a actividade de KSP nas patentes W003/106426, W001/98278 e W003/088903.

À luz da importância do desenvolvimento de quimioterapias melhoradas, existe uma necessidade de desenvolver inibidores de KSP que demonstrem eficácia *in vivo* na inibição de KSP e de proteínas relacionadas com KSP.

Sumário do invento

Compostos do invento

Este invento diz respeito a compostos de quinolina substituída representados pela fórmula I:



em que:

m é um número inteiro compreendido entre 0 e 3;

R^1 é seleccionado de um grupo constituído por acilamino, éster carboxílico e alquilo C_1 a C_5 opcionalmente substituído com hidroxilo ou haleto;

R^2 é hidrogénio ou alquilo C_1 a C_5 ;

R^3 é $-C(=X)-A$, em que A é seleccionado de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, sendo que todos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro e em que X é oxigénio ou enxofre;

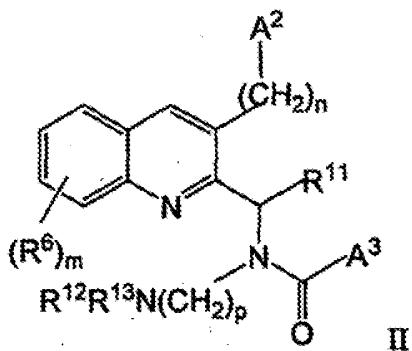
R^4 é -alquíleno-heterocíclico ou -alquíleno- NR^7R^8 em que o alquíleno é um alquíleno de cadeia linear C_1 a C_4 ; R^7 e R^8 são seleccionados de forma independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 a C_4 , arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

R^5 é seleccionado de um grupo constituído por $L-A^1$, em que A^1 é seleccionado de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro e em que L é seleccionado de um grupo constituído por oxigénio, $-NR^9$ em que R^9 é hidrogénio ou alquilo, $-S(O)q-$ em que q é zero, um ou dois, e alquíleno C_1 a C_5 opcionalmente substituído com hidroxilo, haleto ou acilamino; e

R^6 é seleccionado de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_5 , alquenilo C_2 a C_5 , alquinilo C_2 a C_5 , $-CF_3$, alcoxi C_1 a C_5 , haleto e hidroxilo;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em outra forma de realização preferida, os compostos deste invento são representados pela fórmula II:



em que:

A^2 e A^3 são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro;

cada R^6 é seleccionado de modo independente a partir de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_5 , alquenilo C_2 a C_5 , alquinilo C_2 a C_5 , $-CF_3$, alcoxi C_1 a C_5 , haleto e hidroxilo;

R^{11} é alquilo C_2 a C_3 ;

R^{12} e R^{13} são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 a C_4 , arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

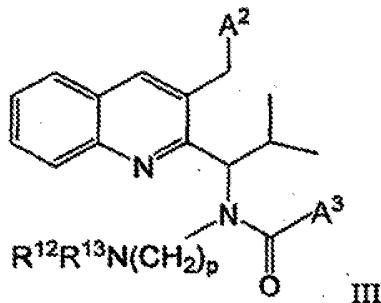
m é um número inteiro compreendido entre 0 e 3;

n é um número inteiro compreendido entre 1 e 3; e

p é um número inteiro compreendido entre 1 e 4;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Ainda em outra forma de realização preferida, os compostos deste invento são representados pela fórmula III:



em que:

A^2 e A^3 são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro;

R^{12} e R^{13} são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 a C_4 , arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

p é um número inteiro compreendido entre 1 e 4;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Formas de Realização Preferidas

Nos compostos com a fórmula I, R^1 é preferencialmente um alquilo C_1 a C_5 e mais preferencialmente R^1 é isopropilo ou t-butilo.

Nos compostos com a fórmula I, R^2 é preferencialmente hidrogénio ou metilo.

Nos compostos com a fórmula I, X é preferencialmente oxigénio. Nos compostos com as fórmulas I, II e III, A é preferencialmente um arilo e mais preferencialmente A é fenilo ou naftilo. Em outros compostos com as fórmulas I, II e III, A é preferencialmente um heteroarilo e mais preferencialmente A é seleccionado de um grupo constituído por piridinilo, imidazolilo, furanilo, pirazolilo e tiazolilo. Ainda em outros

compostos com as fórmulas I, II e III, A é preferencialmente um cicloalquilo e mais preferencialmente A é ciclohexilo.

Preferencialmente, A é substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por cloro, metilo, bromo, fluoro, nitro, $-CF_3$, metoxi e t-butilo.

Ainda mais preferencialmente, $-C(O)-A$ é seleccionado a partir de um grupo constituído por:

(2-cloro-6-metilopiridin-4-il)carbonilo;
(5-metilimidazol-4-il)carbonilo;
(naft-2-il)carbonilo;
(piridin-3-il)carbonilo;
(piridin-4-il) carbonilo;
3,4-difluorobenzoilo;
3,4-dimetilbenzoilo;
3,5-dimetilpirazol-3-il-carbonilo;
2-(3-aminopropanamido)-4-metilbenzoilo;
2,4-difluorobenzoilo;
2,6-difluorobenzoilo;
2-clorobenzoilo;
2-cloropiridin-3-il-carbonilo;
2-cloropiridin-5-il-carbonilo;
2-fluorobenzoilo;
2-metoxibenzoilo;
3,4-diclorobenzoilo;
3-clorobenzoilo;
3-fluoro-4-metilbenzoilo;
4-bromobenzoilo;
4-clorobenzoilo;
4-hidroxibenzoilo;
4-metoxibenzoilo;
4-metil-3-fluorobenzoilo;
4-metilbenzoilo;
4-nitrobenzoilo;

4-t-butilbenzoilo;
4-trifluorometilbenzoilo;
benzoilo;
ciclohexilcarbonilo;
furan-3-ilcarbonilo;
piridin-2-ilcarbonilo; e
tiazol-4-ilcarbonilo.

De preferência, $-C(O)-A$ é seleccionado de um grupo constituído por 4-metil-3-fluorobenzoilo, 4-metilbenzoilo e 3,4-dimetilbenzoilo.

Numa das formas de realização do invento, A^3 é seleccionado de um grupo constituído por 4-metil-3-fluorofenilo, 4-metilfenilo e 3,4-dimetilfenilo.

Numa forma de preparação preferida, R^4 é seleccionado de um grupo constituído por:

3-(benzilamino) propilo;
3-(ciclobutilamino) propilo;
3-(ciclohexilmethylamino) propilo;
3-(dietilamino) propilo;
3-(isopropilamino) propilo;
3-[(3-trifluorometilpiridin-6-il)amino]propilo;
3-aminopropilo;
2-aminoetilo;
piperidin-3-ilinetilo; e
pirrolidin-3-ilmetilo.

Em outras formas de realização, R^4 é 3-aminopropilo.

Em algumas formas de realização, R^5 é alquíleno- A^1 e A^1 é arilo. Ainda, em outras formas de realização, R^5 é benzilo.

Preferencialmente, R^5 é seleccionado de um grupo constituído por:

benzilo;
2-metilbenzilo;
3,5-difluorobenzilo;
3-acetilaminobenzilo;
3-fluorobenzilo;
3-hidroxibenzilo;
4-clorobenzilo;
4-difluorobenzilo; e
4-metilbenzilo.

Nos compostos com as fórmulas I, II e III, R⁶ é preferencialmente seleccionado de um grupo constituído por:

hidrogénio;

fluoro;

cloro;

metilo;

bromo;

etilo;

vinilo;

metoxi;

fenilo;

etinilo; e

-CF₃.

Nos compostos com a fórmula II, as formas de realização preferidas incluem aquelas em que m é 1, n é 1, R¹¹ é isopropilo, p é 3, R¹² e R¹³ são hidrogénio, A² é fenilo e A³ é arilo substituído com alquilo C₁ a C₄ e/ou haleto.

Nos compostos com a fórmula III, as formas de realização preferidas incluem aquelas em que A² é fenilo e A³ é arilo substituído com alquilo C₁ a C₄ e/ou haleto, p é 3 e R¹² e R¹³ são hidrogénio.

Os derivados da quinolina substituída que se encontram no âmbito deste invento são exemplificados pelos apresentados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1

Composto N°	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	Isopropilo	4-metil-1-fluorobenzoilo	3-aminopropilo	Benzilo	H
2	Isopropilo	4-metilbenzoilo	3-aminopropilo	Benzilo	H
3	Isopropilo	3,4-dimetilbenzoilo	3-aminopropilo	Benzilo	H
4	Isopropilo	4-metilbenzoilo	3-aminopropilo	Benzilo	7-cloro
5	Isopropilo	4-metil-3-fluorobenzoilo	3-aminopropilo	Benzilo	7-cloro

Como exemplos de compostos específicos dentro do âmbito deste invento encontram-se os seguintes:

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3,4-dimetilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida; e

seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Métodos e Composições do Invento

É igualmente fornecida uma composição que compreende um composto das fórmulas I, II e/ou III (incluindo misturas destes) e um excipiente ou um transportador farmaceuticamente aceitáveis.

Em outro dos seus aspectos, o presente invento apresenta métodos de tratamento de um paciente mamífero que sofra de uma doença mediada, pelo menos parcialmente, por uma KSP. Ainda, o presente invento apresenta métodos para o tratamento de um paciente mamífero que de tal tratamento necessite, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com as fórmulas I, II e/ou III (incluindo misturas destes) isoladamente ou em combinação com outros agentes antitumorais.

DESCRICAÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Definições

Tal como exposto acima, o presente invento tem por objecto a apresentação de novos compostos de quinolina substituída.

Deve compreender-se que a terminologia usada nesta descrição apenas serve o propósito de descrever as formas de realização particulares e não pretende limitar o âmbito do presente invento. De notar que, tal como são usadas nesta descrição e nas reivindicações, as formas singulares "um", "e" e "o" ou "a" estendem-se a referências plurais, a não ser que o contexto demonstre claramente o contrário. Nesta especificação e nas reivindicações que se lhe seguem, será feita referência a diversos termos que serão definidos de acordo com os seguintes significados:

A não ser que de outro modo definido, o termo "alquilo" refere-se a grupos de hidrocarbilo alifático monovalente saturado possuindo 1 a 5 átomos de carbono e mais

preferencialmente 1 a 3 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo e semelhantes.

"Alquilo substituído" refere-se a um grupo alquilo que possua 1 a 3, e preferencialmente 1 a 2, substituintes seleccionados de um grupo constituído por alcoxi, alcoxi substituído, acilo, aciloamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogénio, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, espirocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído.

"Alquileno" refere-se a grupos de hidrocarbilo alifático divalente saturado possuindo preferencialmente 1 a 5, e mais preferencialmente 1 a 3 átomos de carbono, e uma cadeia linear ou ramificada. Este termo é exemplificado por grupos como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), n-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), iso-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) e semelhantes.

A não ser que de outro modo definido, o termo "alcoxi" refere-se ao grupo "alquil-O-" que inclui, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi e semelhantes.

"Alcoxi substituído" refere-se ao grupo "alquil-O-substituído".

"Acilo" refere-se aos grupos $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$, alquil- $\text{C}(\text{O})-$, alquil- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, alquenil- $\text{C}(\text{O})-$, alquenil- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, alquinil- $\text{C}(\text{O})-$, alquinil- $\text{C}(\text{O})$ -cicloalquil- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, cicloalquil- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, aril- $\text{C}(\text{O})-$, aril- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, heteroaril- $\text{C}(\text{O})-$, heteroaril- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, heterociclo- $\text{C}(\text{O})-$ e heterociclo- $\text{C}(\text{O})$ -substituído, em que os grupos alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo,

arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído são tais como aqui definido.

"Aminoacilo" refere-se ao grupo $-C(O)NR^{10}R^{10}$ em que cada R^{10} é seleccionado de modo independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído e em que cada R^{10} é adicionado para formar, juntamente com o átomo de nitrogénio, um anel de heterociclo ou heterociclo substituído em que os grupos alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído são tais como aqui definido.

"Aciloxi" refere-se aos grupos alquil- $C(O)O-$, alquil- $C(O)O-$ substituído, alquenil- $C(O)O-$, alquenil- $C(O)O-$ substituído, alquinil- $C(O)O-$, alquinil- $C(O)O-$ substituído, aril- $C(O)O-$, aril- $C(O)O-$ substituído, cicloalquil- $C(O)O$, cicloalquil- $C(O)O-$ substituído, heteroaril- $C(O)O-$, heteroaril- $C(O)O-$ substituído, heterociclo- $C(O)O-$ e heterociclo- $C(O)O-$ substituído em que os grupos alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído são tais como aqui definido.

"Alquenilo" refere-se aos grupos alquenilo que possuam 2 a 6 átomos de carbono e preferencialmente entre 2 a 4 átomos de carbono e que tenham pelo menos 1, e preferencialmente entre 1 e 2, locais de insaturaçāo de alquenilo. Este tipo de grupos é

exemplificado por vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo e outros semelhantes.

"Alquenilo substituído" refere-se aos grupos alquenilo que possuam 1 a 3 substituintes, e preferencialmente 1 a 2 substituintes, seleccionados de um grupo constituído por alcoxi, alcoxi substituído, acilo, aciloamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogénio, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído com a condição de que qualquer substituinte de hidroxilo existente não se encontre ligado a um átomo de carbono vinílico (insaturado).

"Alquinilo" refere-se aos grupos alquinilo que possuam 2 a 6 átomos de carbono e mais preferencialmente 2 a 3 átomos de carbono, tendo pelo menos 1, e de preferência entre 1 e 2, locais de insaturação de alquinilo.

"Alquinilo substituído" refere-se a grupos alquinilo que possuam 1 a 3 substituintes, e preferencialmente 1 a 2 substituintes, seleccionados de um grupo constituído por alcoxi, alcoxi substituído, acilo, aciloamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogénio, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído.

"Amino" refere-se ao grupo $-NH_2$.

"Ciano" refere-se ao grupo $-CN$.

"Amino substituído" refere-se ao grupo $-NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são independentemente seleccionados a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo

substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído e em que R^{14} e R^{15} se unem, juntamente com o azoto a eles ligado, para formar um grupo heterociclo ou heterociclo substituído, desde que nem R^{14} nem R^{15} correspondam a hidrogénio. Quando R^{14} é hidrogénio e R^{15} é alquilo, o grupo amino substituído é por vezes aqui denominado de alquilamino. Quando R^{14} e R^{15} são alquilo, o grupo amino substituído é por vezes aqui denominado de dialquilamino. Quando se faz referência a amino monosubstituído entende-se que um dos grupos R^{14} ou R^{15} , mas não ambos, corresponde a hidrogénio. Quando se faz referência a amino disubstituído, entende-se que nem R^{14} nem R^{15} são hidrogénio.

"Acilamino" refere-se aos grupos $NR^{16}C(O)alquilo$, $-NR^{16}C(O)alquilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)cicloalquilo$, $-NR^{16}C(O)cicloalquilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)alquenilo$, $-NR^{16}C(O)alquenilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)alquinilo$, $-NR^{16}C(O)alquinilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)arilo$, $-NR^{16}C(O)arilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)heteroarilo$, $-NR^{16}C(O)heteroarilo$ substituído, $-NR^{16}C(O)heterociclo$ e $-NR^{16}C(O)heterociclo$ substituído em que R^{16} é hidrogénio ou alquilo e em que os grupos alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído são tais como aqui definido.

"Nitro" refere-se ao grupo $-NO_2$.

"Arilo" ou "Ar" refere-se a um grupo aromático monovalente carbocíclico de 6 a 14 átomos de carbono com um único anel (p.ex., fenilo) ou múltiplos anéis condensados (p.ex., naftilo ou antrílo), sendo que os anéis condensados podem ou não ser aromáticos (p.ex., 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-

ona-7-ilo e semelhantes), desde que o ponto de ligação resida num átomo de carbono aromático. Os arilos preferidos incluem fenilo e naftilo.

"Arilo substituído" refere-se a grupos arilo possuindo 1 a 3 substituintes, e preferencialmente 1 a 2 substituintes, seleccionados do grupo constituído por hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo substituído, alcoxi, alcoxi substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, amino, amino substituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, carboxilo, ésteres de carboxilo, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio substituído, ariltio, ariltio substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, heterociclictio, heterociclictio substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, haleto, nitro, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocycloloxi, heterocycloloxi substituído, amino sulfônico ($\text{NH}_2\text{-SO}_2^-$) e amino sulfônico substituído.

"Ariloxi" refere-se ao grupo aril-O- que inclui, por exemplo, fenoxi, naftoxi e outros semelhantes.

"Ariloxi substituído" refere-se a grupos aril-O- substituídos.

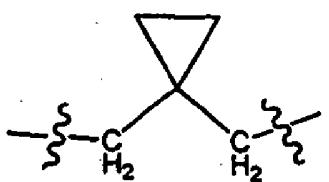
"Carboxilo" refere-se a -COOH ou aos seus sais.

"Éster de carboxilo" refere-se aos grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo substituído, -C(O)O-arilo e -C(O)O-arilo substituído em que alquilo, alquilo substituído, arilo e arilo substituído são tais como aqui definido.

"Cicloalquilo" refere-se aos grupos de alquilo cílico com 3 a 10 átomos de carbono que possuem um único anel cílico ou múltiplos anéis cílicos incluindo, por exemplo, adamantilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo e outros semelhantes.

"Spirocicloalquilo" refere-se a grupos cílicos com 3 a 10 átomos de carbono que possuem um anel de cicloalquilo com uma ligação espiro (ligação formada por um só átomo que é o único membro comum entre os anéis) conforme o exemplificado na estrutura seguinte:



"Cicloalquilo substituído" e "cicloalquenilo substituído" referem-se a um grupo de cicloalquilo ou cicloalquenilo possuindo 1 a 5 substituintes seleccionados a partir de um grupo constituído por oxo (=O), tioxo (=S), alquilo, alquilo substituído, alcoxil, alcoxi substituído, acilo, aciloamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, arilo, arilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogénio, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo e heterociclo substituído.

"Cicloalcoxi" refere-se a grupos -O-cicloalquilo.

"Cicloalcoxi substituído" refere-se a grupos -O-cicloalquilo substituídos.

"Haleto" ou "halogénio" refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo, sendo preferencialmente fluoro ou cloro.

"Hidroxilo" refere-se ao grupo -OH.

"Heteroarilo" refere-se a um grupo aromático com 1 a 10 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos, seleccionados a partir do grupo constituído por oxigénio, azoto e enxofre, no interior do anel. Estes grupos heteroarilo poderão ter um anel

único (p.ex., piridinilo ou furilo) ou múltiplos anéis condensados (p.ex., indolizinilo ou benzotienilo) em que os anéis condensados poderão ser ou não aromáticos e/ou conter um heteroátomo, desde que o ponto de ligação resida num átomo do grupo heteroarilo aromático. Entre os grupos heteroarilo preferidos encontram-se o piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo e furanilo.

"Heteroarilo substituído" refere-se a grupos heteroarilo que são substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do mesmo grupo de substituintes que foi definido para o arilo substituído.

"Heteroariloxi" refere-se ao grupo -O-heteroarilo e "heteroariloxi substituído" refere-se ao grupo -O-heteroarilo substituído.

"Heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterocicloalquilo" ou "heterociclolilo" referem-se a um grupo saturado ou insaturado com um anel único ou múltiplos anéis condensados, com 1 a 10 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos, seleccionados a partir do grupo constituído por azoto, enxofre ou oxigénio, no interior do anel em que, nos sistemas de anéis fundidos, um ou mais anéis poderão corresponder a cicloalquilo, arilo ou heteroarilo desde que o ponto de ligação faça parte do anel heterocíclico.

"Heterociclo substituído" ou "heterocicloalquilo substituído" ou "heterociclolilo substituído" referem-se a grupos de heterociclolilo que são substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados do a partir do mesmo grupo de substituintes que foi definido para o cicloalquilo substituído.

Os exemplos de heterociclicos e heteroarilos incluem, de modo não limitativo, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina,

isoquinolina, quinolina, fetalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinil, tiomorfolinil (também referido como tiamorfolinil), piperidinil, pirrolidina, tetrahidrofuranilo e outros semelhantes.

"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Alquiltio" ou "alquiltioéter" ou "tioalcoxi" refere-se ao grupo -S-alquilo.

"Alquiltio substituído" ou "alquiltioéter substituído" ou "tioalcoxi substituído" refere-se ao grupo -S-alquilo substituído.

"Ariltio" refere-se ao grupo -S-arilo, entendendo-se por arilo o definido acima.

"Ariltio substituído" refere-se ao grupo -S-arilo substituído, entendendo-se por arilo substituído o definido acima.

"Heteroariltio" refere-se ao grupo -S-heteroarilo, entendendo-se por heteroarilo o definido acima.

"Heteroariltio substituído" refere-se ao grupo -S-heteroariltio substituído, entendendo-se por heteroariltio substituído o definido acima.

"Heterociclictio" refere-se ao grupo -S-heterocíclico e "Heterociclictio substituído" refere-se ao grupo -S-heterocíclico substituído, entendendo-se por heterocíclico e heterocíclico substituído o definido acima.

"Heterocicliloxi" refere-se ao grupo -O-heterociclilo e -O-heterociclilo substituído refere-se ao grupo -O-

heterociclico substituído, entendendo-se por heterociclico e heterociclico substituído o definido acima.

"Cicloalquilo" refere-se ao grupo -S-cicloalquilo e "cicloalquilo substituído" refere-se ao grupo -S-cicloalquilo substituído, entendendo-se por cicloalquilo e cicloalquilo substituído o definido acima.

"Arialquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um grupo arilo, entendendo-se por alquilo e arilo o definido acima. Este grupo é alternativamente representado como -alquileno-arilo.

"Heteroarialquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um grupo heteroarilo, entendendo-se por alquilo e heteroarilo o definido acima. Este grupo é alternativamente representado como -alquileno-heteroarilo.

"Cicloalquilalquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um grupo cicloalquilo, entendendo-se por alquilo e cicloalquilo o definido acima.

"Actividade biológica", tal como é aqui definido, refere-se a uma concentração inibidora quando testada em pelo menos um dos ensaios delineados no Exemplo 3.

Tal como é aqui definido, o termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais não tóxicos ácidos ou alcalinos de metais terrosos dos compostos com as fórmulas I, II e/ou III. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos das fórmulas I, II e/ou III, ou à parte, através da reacção das funções base ou ácido com um ácido ou base orgânico ou inorgânico adequado, respectivamente. Os sais representativos incluem, de modo não limitativo, os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato,

hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodoidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenosulfonato e undecanoato. Ainda, os grupos básicos contendo azoto podem ser convertidos em grupos quaternários com agentes como haletos de alquilo, tais como os cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo; sulfatos de dialquilo como os sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo; haletos de cadeia longa tais como os cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo; haletos de aralquilo como os brometos de benzilo e fenetilo e outros. Obtém-se assim produtos hidro ou lipossolúveis ou produtos dispersíveis.

Os exemplos de ácidos que podem ser utilizados para formar sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e ácidos orgânicos, como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico e ácido cítrico. Poderão preparar-se sais de adição básica *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos das fórmulas I, II e/ou III, ou à parte, através da reacção de porções moleculares de ácido carboxílico com uma base adequada, como por exemplo o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um catião metálico farmaceuticamente aceitável, ou amónia, ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, de modo não limitativo, os seguintes: catiões baseados em metais alcalinos e alcalino-terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, sais de alumínio e outros semelhantes, bem como amónio, amónio quaternário e catiões de amina, incluindo, de modo não limitativo, amónio,

tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina e outros semelhantes. Outras aminas orgânicas úteis à formação de sais de adição básica incluem dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e semelhantes.

Tal como é aqui definido, o termo "éster farmaceuticamente aceitável" refere-se a ésteres que se podem hidrolizar *in vivo* e inclui aqueles que se degradam no corpo humano de modo a originar o composto-mãe ou um seu sal. Os grupos de éster adequados incluem, por exemplo, os derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmaceuticamente aceitáveis, especialmente os ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos e alcanoídeos, em que cada porção molecular de alquilo ou alquenilo tem preferencialmente no máximo 6 átomos de carbono. Os exemplos representativos de ésteres particulares incluem, de modo não limitativo, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

O termo "profármaco farmaceuticamente aceitável" refere-se aqui aos profármacos dos compostos do presente invento que, segundo uma apreciação médica abalizada, são adequados para uso em contacto com tecidos de humanos e de animais inferiores sem a ocorrência de indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica e semelhantes, exibem uma razão benefício/risco aceitável e são eficazes no uso a que se destinam, bem como às formas zwitteriónicas, quando seja possível, dos compostos do invento. O termo "profármaco" refere-se a compostos que são transformados rapidamente *in vivo* para obter o composto-mãe da fórmula acima, por exemplo através de hidrólise no sangue. Pode encontrar-se uma discussão sobre este assunto em T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical

Association & Pergamon Press, 1987, ambos aqui incluídos como referência.

Tal como aqui são definidos, os termos "agentes antitumorais" ou "agentes para o tratamento do cancro" referem-se a agentes que incluem, apenas como exemplo: agentes indutores da apoptose; polinucleótidos (p.ex., ribozimas); polipéptidos (p.ex., enzimas); fármacos; mimetizadores de moléculas biológicas; alcalóides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorais; antimetabolitos; hormonas; compostos de platina; anticorpos monoclonais conjugados com medicamentos antitumorais, toxinas e/ou radionuclídos; modificadores da resposta biológica (p.ex., interferões e interleuquinas, etc.); agentes de imunoterapia adoptiva; factores hematopoiéticos de crescimento; agentes que induzem a diferenciação das células tumorais (p.ex., ácido all-trans-retinóico, etc.); agentes para terapia genética; nucleótidos e agentes para terapia anti-senso; vacinas tumorais; inibidores da angiogénesis e outros semelhantes. Muitos outros agentes são bem conhecidos dos peritos neste campo técnico.

Deve compreender-se que, de entre todos os grupos substituídos definidos acima, os polímeros a que se chegou através da definição de substituintes com ainda outros substituintes adicionais (p.ex., arilo substituído que tem por substituinte um grupo de arilo substituído que é ele mesmo substituído com um grupo de arilo substituído, etc.) não são pretendidos para inclusão aqui. Nestes casos, o número máximo deste tipo de substituintes é de três. Ou seja, cada uma das definições acima está constrangida pela limitação de que, por exemplo, os grupos de arilo substituído estão limitados a -arilo substituído-(arilo substituído)- arilo substituído.

Da mesma forma, compreende-se que as definições acima não pretendem incluir padrões de substituição impermissíveis (p.ex., substituição de metilo substituído por 5 grupos fluoro

ou substituição de um grupo alfa-hidroxilo por uma insaturação etenílica ou acetilénica). Estes padrões de substituição impermissíveis são bem conhecidos dos peritos neste campo técnico.

Os compostos deste invento podem exibir estereoisomerismo em virtude da presença de um ou mais centros assimétricos ou quirais nos compostos. O presente invento compreende os diferentes estereoisómeros e suas misturas. Alguns dos compostos do invento incluem átomos de carbono assimetricamente substituídos. Estes átomos de carbono assimetricamente substituídos podem resultar em compostos do invento que compreendam misturas de estereoisómeros relativos a um átomo de carbono particular assimetricamente substituído ou um só estereoisómero. Como resultado, incluem-se no presente invento misturas racémicas, misturas de diastereoisómeros, formulações com um só enantiómero, bem como formulações com um só diastereoisómero de compostos do invento. Os termos 'configuração "S"' e 'configuração "R"' aqui usados correspondem aos definidos nas "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY" da IUPAC, 1974, apresentadas em Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Os enantiómeros pretendidos podem ser obtidos através de síntese quiral por métodos bem conhecidos neste campo, usando materiais quirais de partida disponíveis comercialmente, ou podem obter-se a partir de misturas de enantiómeros pela separação do enantiómero desejado utilizando técnicas conhecidas.

Os compostos deste invento poderão também apresentar isomerismo geométrico. Os isómeros geométricos incluem as formas cis e trans dos compostos do invento que possuem porções moleculares de alquenilo ou alquenilenilo. O presente invento compreende os isómeros geométricos e estereoisómeros individuais e suas misturas.

Preparação do Composto

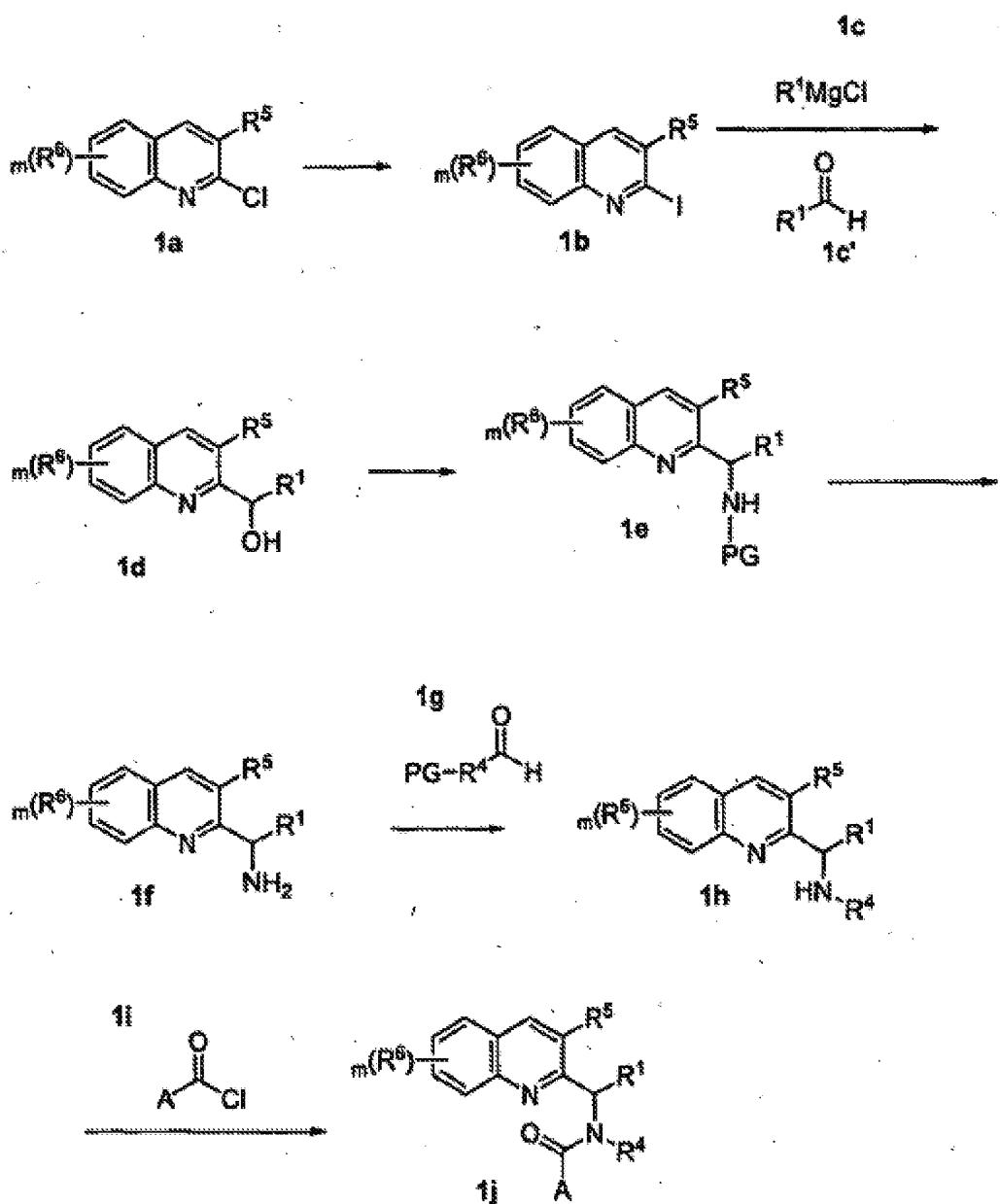
Os compostos deste invento podem ser preparados a partir de materiais de partida já disponíveis, usando os métodos e procedimentos gerais que se seguem. Deve entender-se que, apesar de serem indicadas as condições de reacção usuais ou preferidas (*i.e.*, temperaturas de reacção, tempos, razões molares dos reagentes, solventes, pressões) poderão ser utilizadas outras condições a não ser que esteja referido o contrário. As condições de reacção óptimas podem variar com os reagentes particulares ou solventes utilizados, mas essas condições podem ser determinadas por peritos neste campo técnico, recorrendo a procedimentos rotineiros de optimização.

Adicionalmente, como será evidente para os peritos neste campo técnico, poderá ser necessário recorrer a grupos protectores convencionais para evitar que certos grupos funcionais sofram reacções indesejadas. Os grupos protectores adequados a diferentes grupos funcionais, bem como as condições adequadas para a protecção e desprotecção de grupos funcionais particulares, são bem conhecidos neste campo técnico. Por exemplo, são descritos numerosos grupos protectores em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2^a Ed., Wiley, New York, 1991, e nas referências aí citadas.

Os compostos do presente invento poderão ser melhor compreendidos recorrendo ao seguinte esquema sintético, que ilustra métodos para a síntese de compostos do invento. A não ser que de outra forma indicado, os reagentes utilizados nos seguintes exemplos estão comercialmente disponíveis e podem ser comprados a fornecedores como a Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA).

Os compostos do invento podem ser sintetizados de acordo com o Esquema 1, abaixo.

Esquema 1



R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , m e A têm o significado aqui anteriormente definido.

Cada PG refere-se independentemente a um grupo amino-protector, como por exemplo ftalamida.

Especificamente, no Esquema 1, um derivado adequado de cloroquinolina substituída, **1a**, é combinado com iodeto de

sódio em excesso, usualmente cerca de 2 a 20 equivalentes, e preferencialmente 10 equivalentes, num solvente inerte adequado, como metiletilcetona, acetona e outros semelhantes. É então adicionado ácido iodídrico em excesso. Numa das formas de realização do invento, a mistura resultante é inicialmente aquecida a temperaturas elevadas (entre 50 a 80°C) e preferencialmente em refluxo por um período de tempo de 2 a 12 horas, seguindo-se um período de manutenção da reacção à temperatura ambiente de 12 a 24 horas. Quando a reacção estiver praticamente completa, o derivado de iodoquinolina resultante **1b** pode ser recuperado e purificado opcionalmente através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e semelhantes. Alternativamente, o composto **1b** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

Seguidamente, o derivado de iodoquinolina, **1b**, é dissolvido por agitação num solvente adequado, como tetrahidrofurano, dimetoxietano e semelhantes, enquanto a temperatura da solução é mantida entre cerca de -50 e cerca de -80°C. A agitação prossegue a esta temperatura durante aproximadamente 0,1 a 1 hora, sendo então adicionado um excesso, p.ex., três equivalentes, de um cloreto de organomagnésio, composto **1c**, à solução. A adição do composto **1c** é realizada durante um período de tempo prolongado, como uma hora. Um excesso de um composto de aldeído, **1c'**, que corresponde ao cloreto de organomagnésio, é então adicionado à mistura de reacção e deixa-se a mistura resultante atingir a temperatura ambiente durante aproximadamente uma hora. O álcool resultante, **1d**, pode ser recuperado através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros semelhantes. Alternativamente, o composto **1d** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

A amino protegida, **1e**, é preparada por reacção do álcool **1d** com um excesso de, p.ex., cerca de 3 equivalentes, de um grupo protector de amina adequado, como ftalimida. É então adicionado à reacção um excesso de trifenilfosfina e de diazodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) enquanto a reacção é mantida a uma temperatura de entre -20 a aproximadamente 10°C. A mistura de reacção é deixada a atingir a temperatura ambiente, prosseguindo a reacção até estar substancialmente completa, usualmente por 2 a 24 horas. A amina protegida resultante **1e** é então recuperada e opcionalmente purificada através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros semelhantes. Alternativamente, o composto **1e** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

O grupo protector é então removido por técnicas convencionais, obtendo-se a amina **1f** que é então recuperada e opcionalmente purificada através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros semelhantes. Alternativamente, o composto **1f** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

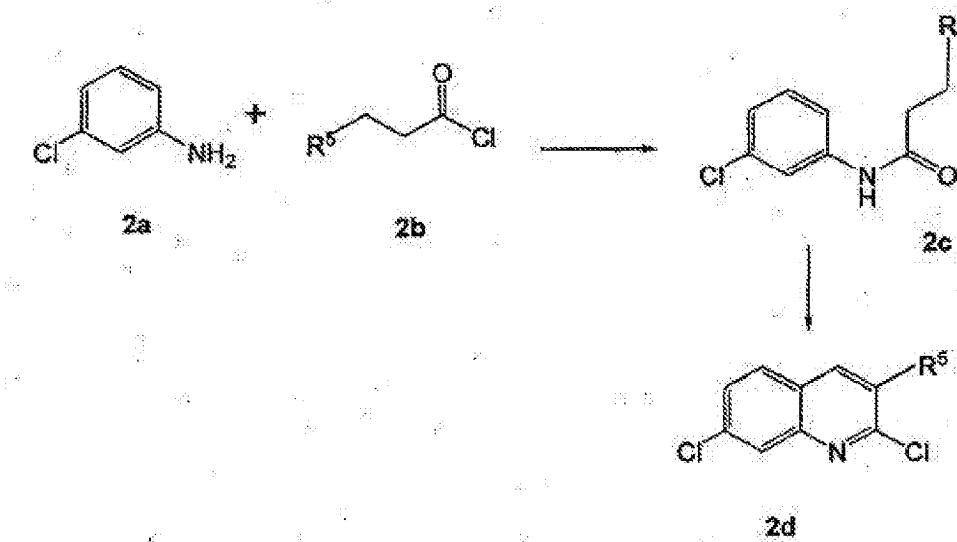
A amina **1f** reage, sob condições convencionais redutoras de aminação, com aldeido, **1g**, para fornecer a amina substituída **1h** que é então recuperada e opcionalmente purificada através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e semelhantes. Alternativamente, o composto **1h** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

A amina substituída **1h** reage então, sob condições convencionais de amidação, com cloreto de acilo **1i**. Quaisquer grupos protectores que permaneçam no produto de amida resultante, **1j**, poderão ser removidos através de métodos convencionais e o produto pode ser recuperado e purificado

através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros semelhantes.

Os compostos de quinolina, **1a**, encontram-se disponíveis no mercado ou podem ser preparados a partir de um composto de anilina com uma substituição apropriada, tal como apresentado no Esquema 2, abaixo, em que, apenas para fins de ilustração, m corresponde a 1 e R⁶ é cloro.

Esquema 2



R⁵ e R⁶ são tais como aqui definido.

Especificamente, no Esquema 2, uma anilina comercialmente disponível, composto **2a**, é amidada sob condições convencionais com um leve excesso (~10%) de cloreto de propionilo 3-substituído, **2b**, para fornecer a amida **2c** que pode ser recuperada e purificada através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros métodos semelhantes. Seguidamente, a mistura de um excesso de oxitricloreto fosforoso e 1 a 2 equivalentes de dimetilformamida (DMF) é agitada durante aproximadamente uma hora enquanto a reacção é mantida a uma

temperatura de entre -20 a 10°C. A amida **2c** é então adicionada com agitação; deixa-se então que a reacção atinja a temperatura ambiente, aquecendo-se em seguida a mistura de reacção até 60 a 90°C, e a reacção é continuada até estar substancialmente completa, o que leva normalmente entre 2 a 24 horas.

A quinolina protegida resultante **2d** é então recuperada e opcionalmente purificada através de métodos convencionais como precipitação, filtração, evaporação, cristalização, cromatografia e outros métodos semelhantes. Alternativamente, o composto **2d** pode ser utilizado directamente no próximo passo sem purificação e/ou isolamento.

Formulações Farmacêuticas

Quando empregues como medicamentos, os compostos deste invento são normalmente administrados sob a forma de composições farmacêuticas. Estes compostos podem ser administrados por várias vias, incluindo a oral, parentérica, transdérmica, tópica, rectal e intranasal. Estes compostos são eficazes tanto em composições injectáveis como orais. Estas composições são preparadas de uma forma bem conhecida da técnica farmacêutica e compreendem pelo menos um composto activo.

Este invento inclui também composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente activo, um ou mais dos compostos do presente invento em associação a transportadores farmaceuticamente aceitáveis. Ao preparar as composições deste invento, o ingrediente activo é normalmente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou incluído num transportador que pode tomar a forma de cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. O excipiente empregue é usualmente um excipiente adequado para administração a pacientes humanos ou outros mamíferos. Quando o excipiente é utilizado como

diluente, este pode corresponder a um material sólido, semi-sólido ou líquido, que actua como veículo, transportador ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem encontrar-se sob a forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (sólidos ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas duras e moles de gelatina, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós em embalagens esterilizadas.

Ao preparar uma formulação, pode ser necessário triturar o composto activo para obter o tamanho de partícula adequado antes de o combinar com os outros ingredientes. Se o composto activo for substancialmente insolúvel, é normalmente triturado até as partículas atingirem um tamanho inferior a 200 mesh (200 malhas por polegada linear). Se o composto activo for substancialmente solúvel em água, o tamanho das partículas é normalmente ajustado triturando de maneira a obter uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, p.ex. cerca de 40 mesh.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, goma tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água estéril, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes como talco, estearato de magnésio e óleo mineral, agentes molhantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes preservantes como metil- e propilhidroxibenzoatos, agentes adoçantes e agentes aromatizantes. As composições do invento podem ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação rápida, mantida ou retardada do ingrediente activo após a administração ao paciente por meio de procedimentos conhecidos neste campo técnico.

A quantidade do componente activo, ou seja, do composto segundo o presente invento, na composição farmacêutica e na forma de dosagem unitária resultante pode ser largamente variada ou ajustada, dependendo da aplicação particular, da potência do composto em particular e da concentração desejada.

As composições são preferencialmente formuladas numa forma de dosagem unitária, cada uma contendo entre cerca de 1 a cerca de 500 mg, usualmente entre cerca de 5 a cerca de 100 mg e ocasionalmente entre cerca de 10 a cerca de 30 mg do ingrediente activo. A expressão "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para pacientes humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação a um excipiente farmaceuticamente adequado. Preferencialmente, o composto do presente invento descrito acima corresponde no máximo a 20 por cento em peso da composição farmacêutica e mais preferencialmente a não mais do que 15 por cento em peso, correspondendo a percentagem restante a transportador(es) farmaceuticamente inerte(s).

O composto activo é eficaz num amplo intervalo de dosagem e é geralmente administrado numa quantidade farmaceuticamente ou terapeuticamente eficaz. No entanto, deve ter-se em conta que a quantidade do composto que de facto é administrada será determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a doença a tratar, a gravidade da doença a tratar, a via de administração escolhida, o próprio composto administrado, a idade, peso e resposta do paciente específico, a gravidade dos sintomas do paciente e outros factores semelhantes.

Na utilização terapêutica para tratamento ou combate do cancro em animais de sangue quente, os compostos ou composições farmacêuticas serão administradas por uma via

adequada, como oral, tópica, transdérmica e/ou parentérica, a uma dosagem que obtenha e mantenha uma concentração, isto é, uma quantidade ou concentração sanguínea de componente activo no animal em tratamento que seja terapeuticamente eficaz. Geralmente, a quantidade terapeuticamente eficaz numa dosagem de componente activo (i.e., uma dosagem eficaz) estará entre 5 μ g e 50 mg por quilo de massa corporal, mais preferencialmente entre 1.0 e 50 mg/kg de massa corporal/dia.

Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o principal ingrediente activo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contenha uma mistura homogénea do composto do presente invento. Quando se diz que estas composições de pré-formulação são homogéneas, quer-se significar que o ingrediente activo está disperso de forma uniforme na composição, para que a composição possa ser facilmente subdividida em formas unitárias de dosagem igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas unitárias de dosagem do tipo descrito acima contendo, por exemplo, entre 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento.

Os comprimidos ou pílulas do presente invento podem ser revestidos ou de outro modo compostos para se obter uma forma de dosagem que ofereça a vantagem da acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode ter um componente interno de dosagem e um componente externo de dosagem, sendo que o último se apresenta na forma de um envelope à volta do primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou tenha uma libertação retardada. Pode ser utilizada uma grande variedade de materiais para estas camadas

ou revestimentos entéricos, incluindo vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais como goma laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as composições novas do presente invento podem ser incorporadas para administração oral ou por injecção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis como óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de côco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis (ou suas misturas) e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, como descrito acima. Preferencialmente, as composições são administradas pela via respiratória oral ou nasal para obter efeito local ou sistémico. As composições presentes em solventes de preferência farmaceuticamente aceitáveis podem ser nebulizadas através do uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser inaladas directamente a partir do dispositivo nebulizador ou alternativamente pode ligar-se o dispositivo a uma máscara facial ou a um respirador de pressão intermitente positiva. Poderão administrar-se composições em solução, suspensão ou pó, preferencialmente por via oral ou nasal, a partir de dispositivos que libertem a formulação de modo apropriado.

Os exemplos de formulação que se seguem ilustram composições farmacêuticas representativas do presente invento.

Exemplo de Formulação 1

São preparadas cápsulas de gelatina dura contendo os ingredientes que se seguem:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	30,0
Amido	305,0
Estearato de magnésio	5,0

Os ingredientes acima são misturados e colocados em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 340 mg.

Exemplo de Formulação 2

Uma fórmula de comprimido é preparada utilizando os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	25,0
Celulose microcristalina	200,0
Dióxido de silicone coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Os componentes são misturados e comprimidos para formar comprimidos, cada um com o peso de 240 mg.

Exemplo de Formulação 3

É preparada uma formulação para dispositivo de inalação de pó seco contendo os seguintes componentes:

Ingrediente	% Peso
Ingrediente Activo	5
Lactose	95

O ingrediente activo é misturado com a lactose e a mistura é adicionada a um dispositivo de inalação de pó seco.

Exemplo de Formulação 4

São preparados comprimidos, cada um contendo 30 mg de ingrediente activo, tal como se segue:

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	30,0 mg
Amido	45,0 mg
Celulose microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água estéril)	4,0 mg
carboximetilamido de sódio	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

O ingrediente activo, o amido e a celulose são passados através de um tamiz de 20 malhas por polegada linear (Farmacopeia dos EUA) e muito bem misturados. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes, que são então passados através de um tamiz de 16 malhas por polegada linear. Os grânulos resultantes são secos a uma temperatura de entre 50°C e 60°C e passados através de um tamiz de 16 malhas por polegada linear. O carboximetilamido de sódio, o estearato de magnésio e o talco, previamente passados através de um tamiz de 30 malhas por polegada linear, são então adicionados aos grânulos que, depois de misturados, são

comprimidos numa máquina para fazer comprimidos, cada um com o peso de 120 mg.

Exemplo de Formulação 5

Cápsulas, cada uma contendo 40 mg de medicamento, são elaboradas da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	40,0 mg
Amido	109,0 mg
Esteároto de magnésio	1,0 mg
Total	150,0 mg

O ingrediente activo, o amido e o esteároto de magnésio são misturados, passados através de um tamiz de 20 malhas por polegada linear e colocados em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 150 mg.

Exemplo de Formulação 6

Supositórios, cada um contendo 25 mg de ingrediente activo, são elaborados da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente Activo	25 mg
Glicéridos de ácidos gordos	
saturados até	2000 mg

O ingrediente activo é passado através de um tamiz de 60 malhas por polegada linear e suspenso nos glicéridos de ácidos gordos saturados previamente derretidos utilizando o mínimo calor necessário. A mistura é então deitada para um molde de supositórios de capacidade nominal de 2,0 g e deixada a arrefecer.

Exemplo 7 de Formulação

São elaboradas suspensões, cada uma contendo 50 mg de medicamento por 5,0 ml de dose, da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente Activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulose de sódio (11%)	
Celulose microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarose	1,75 g
Benzoato de sódio	10,0 mg
Aroma e Corante	q.v.
Água purificada a	5,0 ml

O ingrediente activo, a sacarose e a goma xantana são misturados, passados através de um tamiz de 10 malhas por polegada linear e são então misturados com uma solução previamente preparada de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio em água. O benzoato de sódio, aroma e corante são diluídos com alguma água e adicionados, mexendo. Seguidamente, é adicionada água suficiente para produzir o volume desejado.

Exemplo de Formulação 8

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente activo	15,0 mg
Amido	407,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg
Total	425,0 mg

O ingrediente activo, o amido e o estearato de magnésio são misturados, passados através de um tamiz de 20 malhas por plegada linear e colocados em cápsulas de gelatina dura, em quantidades de 425,0 mg.

Exemplo de Formulação 9

Uma formulação subcutânea pode preparar-se da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente activo	5,0 mg
Óleo Com	1,0 ml

Exemplo de Formulação 10

Uma formulação tópica pode preparar-se da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente activo	1-10 g
Cera emulsificadora	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina branca sólida	Até 100 g

A parafina branca sólida é aquecida até derreter. A parafina líquida e a cera emulsificadora são incorporadas e misturadas até se dissolverem. O ingrediente activo é adicionado e a agitação continua até que este se disperse. A mistura é então arrefecida até solidificar.

Exemplo de Formulação 11

Uma formulação intravenosa pode preparar-se da seguinte forma:

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente activo	250 mg
Soro fisiológico isotónico	1000 ml

Outra formulação preferida utilizada nos métodos do presente invento emprega dispositivos de libertação transdérmica ("pensos"). Estes pensos transdérmicos podem ser utilizados para fornecer uma infusão contínua ou descontínua dos compostos do presente invento em quantidades controladas. A construção e uso de pensos transdérmicos para administração de agentes farmacêuticos é bem conhecida neste campo técnico. Ver, p.ex., a Patente dos EUA nº 5.023.252, aqui incorporada para referência. Estes pensos podem ser construídos para administração de agentes farmacêuticos de forma contínua, pulsátil ou segundo requerido.

Com frequência, é desejável ou necessário introduzir a composição farmacêutica no cérebro, quer de forma directa quer indirecta. As formas directas envolvem usualmente a colocação de um catéter para administração de medicamentos ao sistema ventricular do hospedeiro, evitando a barreira hematoencefálica. Um sistema de administração implantável utilizado para o transporte de factores biológicos para regiões anatómicas específicas do corpo está descrito na Patente dos EUA Nº 5.011.472, aqui incorporada para referência.

As técnicas indirectas, que são geralmente preferidas, envolvem normalmente a formulação das composições de modo a proporcionar um tempo de latência ao fármaco através da conversão de fármacos hidrofílicos em fármacos lipossolúveis. A latência é geralmente atingida através do bloqueio dos grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato e amina primária presentes no fármaco para tornar o fármaco mais lipossolúvel e passível de transporte através da barreira hematoencefálica.

Alternativamente, a administração de fármacos hidrofílicos pode ser potenciada pela infusão intra-arterial de soluções hipertónicas que poderão abrir transitoriamente a barreira hematoencefálica.

Outras formulações adequadas para uso no presente invento podem encontrar-se em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17^a ed. (1985).

Dosagem e Administração

Tal como frisado acima, os compostos aqui descritos são adequados para utilização em variados sistemas para administração de fármacos, acima descritos. Adicionalmente, no sentido de aumentar a semi-vida sérica *in vivo* do composto administrado, os compostos podem ser encapsulados, introduzidos no lúmen de liposomas, preparados como um colóide, ou poderão ser utilizadas outras técnicas convencionais que proporcionam aos compostos uma semi-vida sérica mais prolongada. Estão disponíveis vários métodos para a preparação de liposomas, tais como os descritos em, *p.ex.*; Szoka, et al., Patentes dos EUA Nos. 4.235.871, 4.501.728 e 4.837.028, aqui incorporadas para referência.

Os compostos do presente invento são úteis na inibição da actividade da quinesina KSP. Por outro lado, o distúrbio que é mediado, pelo menos parcialmente, pela KSP é uma alteração da proliferação celular. O termo "alteração da proliferação celular" ou "alteração celular proliferativa" refere-se a doenças que incluem, por exemplo, cancro, tumor, hiperplasia, re-estenose, hipertrofia cardíaca, doença autoimune e inflamação. O presente invento oferece métodos para tratamento de pacientes humanos ou animais com necessidade deste tipo de tratamento, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com as

fórmulas I-III, isolado ou em combinação com outros agentes antitumorais.

Os compostos do invento são úteis *in vitro* ou *in vivo* na inibição do crescimento de células cancerígenas. O termo "cancro" refere-se a doenças cancerígenas de, por exemplo, pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e recto; tiróide; estômago; fígado e vias biliares intra-hepáticas; rim e pélvis renal; bexiga; corpo uterino; cervix uterino; ovário; mieloma múltiplo; esófago; leucemia mielogénica aguda; leucemia mielogénica crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma não-Hodgkin; melanoma e adenoma viloso do cólon.

O termo "cancro" também inclui tumores ou neoplasias seleccionados a partir do grupo constituído por carcinomas, adenocarcinomas e sarcomas.

Adicionalmente, o tipo de cancro pode ser seleccionado a partir do grupo constituído por crescimento de tumores/alterações malignas sólidas, carcinoma mixomatoso e de células redondas, tumores localmente avançados, carcinoma humano de tecidos moles, metástases cancerígenas, carcinoma celular escamoso, carcinoma celular escamoso esofágico, carcinoma oral, linfoma cutâneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, cancro do córtex adrenal, tumores produtores de ACTH, cancros de células não-pequenas, cancro da mama, cancro gastrointestinal, cancro urológico, alterações malignas do tracto genital feminino, alterações malignas do tracto genital masculino, cancro do rim, cancro do cérebro, cancro ósseo, cancro da pele, cancro da tiróide, retinoblastoma, neuroblastoma, efusão peritoneal, efusão pleural maligna, mesotelioma, tumores de Wilms, cancro da vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma e sarcoma de Kaposi.

Um composto ou composição deste invento pode administrar-se ao mamífero por uma via adequada, como a via oral, intravenosa, parentérica, transdérmica, tópica, rectal ou intranasal.

Os mamíferos incluem, por exemplo, humanos e outros primatas, animais domésticos ou de companhia, como cães e gatos, animais de laboratório como ratos, ratinhos e coelhos e animais da quinta, como cavalos, porcos, ovelhas e gado.

Os tumores ou neoplasias incluem o crescimento de células de um tecido em que a multiplicação das células é descontrolada e progressiva. Alguns destes crescimentos são benignos, mas outros são designados de "malignos" e podem conduzir à morte do organismo. As neoplasias malignas ou "cancros" distinguem-se dos crescimentos benignos no aspecto de, para além de demonstrarem uma proliferação celular agressiva, poderem invadir tecidos envolventes e metastizar-se. Ainda, as neoplasias malignas caracterizam-se por uma maior perda de diferenciação (maior "desdiferenciação") e de organização entre si e em relação aos tecidos circundantes. Esta propriedade chama-se "anaplasia".

Os compostos com a actividade biológica desejada podem ser modificados consoante as necessidades para que ofereçam as propriedades desejadas, como propriedades farmacológicas melhoradas (p.ex., estabilidade *in vivo*, biodisponibilidade), ou a capacidade para serem detectados em aplicações de diagnóstico. A estabilidade pode ser testada de várias formas, como medição da semivida dos compostos durante a incubação com peptidases ou com plasma ou soro humano.

Para efeitos de diagnóstico, uma grande variedade de marcadores pode ser ligada aos compostos, oferecendo estes marcadores, directa ou indirectamente, um sinal detectável. Assim, os compostos e/ou composições do presente invento podem ser modificados de várias formas com diferentes finalidades,

mantendo ainda a actividade biológica. Adicionalmente, vários locais reactivos podem ser introduzidos para possibilitar a ligação a partículas, substratos sólidos, macromoléculas e outros semelhantes.

Os compostos marcados podem ser utilizados em várias aplicações *in vivo* ou *in vitro*. Pode utilizar-se uma grande variedade de marcadores, tais como radionuclidos (*p.ex.*, radioisótopos emissores de radiação gama, como o tecnécio-99 ou o índio-111), fluoróforos (*p.ex.*, fluoresceína), enzimas, substratos enzimáticos, cofactores enzimáticos, inibidores enzimáticos, compostos quimioluminescentes, compostos bioluminescentes e outros semelhantes. Os técnicos de perícia média conhecerão outros marcadores adequados para ligação aos complexos ou serão capazes de os detectar através de experimentação de rotina. A ligação destes marcadores é conseguida com recurso a técnicas convencionais conhecidas dos técnicos de perícia médica neste campo.

As composições farmacêuticas do invento são adequadas para utilização em variados sistemas de administração de um fármaco. Formulações adequadas para uso no presente invento podem encontrar-se em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17^a ed. (1985).

A quantidade administrada ao paciente varia consoante o que está a ser administrado, a finalidade da administração, tal como profilaxia ou terapia, o estado do paciente, o modo de administração e outros factores semelhantes. Em aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente que já sofre de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou pelo menos impedir parcialmente a progressão ou os sintomas da doença e as suas complicações. Uma quantidade adequada para alcançar este fim define-se como "dose terapeuticamente eficaz". As quantidades eficazes para atingir esta finalidade dependerão da doença a tratar bem como da

apreciação feita pelo médico responsável, a qual depende de factores como gravidade da doença, distúrbio ou estado patológico, idade, peso e estado geral do paciente e outros semelhantes.

Os compostos administrados a um paciente encontram-se tipicamente sob a forma de composições farmacêuticas tais como as acima descritas. Estas composições podem ser esterilizadas através de técnicas convencionais de esterilização ou podem ser filtradas em condições de esterilidade. As soluções aquosas resultantes podem ser embaladas para uso directo ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto situa-se normalmente entre cerca de 3 e 11, preferencialmente entre cerca de 5 e 9 e mais preferencialmente entre cerca de 7 e 8. Deve compreender-se que a utilização de alguns dos excipientes, transportadores ou estabilizadores mencionados irá resultar na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos e/ou composições do presente invento variará consoante, por exemplo, o uso particular ao qual o tratamento se destina, a forma de administração do composto, a saúde e estado do paciente e a apreciação feita pelo médico prescritor. Por exemplo, para administração oral, a dose situa-se normalmente na gama de entre 5 µg e 50 mg por quilograma de massa corporal por dia, preferencialmente entre cerca de 1 mg e cerca de 10 mg por quilograma de massa corporal por dia. Alternativamente, para administração intravenosa, a dose situa-se normalmente no intervalo de entre cerca de 5 µg e cerca de 50 mg por quilograma de massa corporal, preferencialmente entre cerca de 500 µg e cerca de 5000 mg por quilograma de massa corporal. Outras formas alternativas de administração incluem, de modo não limitativo, as vias intranasal, transdérmica, inalada,

subcutânea e intramuscular. As doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas de dose-resposta obtidas a partir de sistemas de teste *in vitro* ou de um modelo animal.

Geralmente, os compostos e/ou composições do presente invento serão administrados numa quantidade terapeuticamente eficaz através de qualquer uma das vias de administração admitidas para os agentes que servem fins similares. A toxicidade e eficácia terapêutica desses compostos pode ser determinada através de procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas celulares ou animais de experiência, *p.ex.*, para determinar a LD50 (dose letal para 50% da população) e a ED50 (dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão de doses entre os efeitos tóxicos e os efeitos terapêuticos é o índice terapêutico, o qual pode ser expresso como a razão LD50/ED50. Os compostos que possuem índices terapêuticos elevados são preferidos.

Os dados obtidos a partir de ensaios em cultura celular e estudos em animais podem ser utilizados na formulação de um intervalo de dosagem para uso em humanos. A dosagem destes compostos encontra-se de preferência num intervalo de concentrações plasmáticas que incluem a ED50 e exibem pouca ou mesmo nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro deste intervalo dependendo da forma de dosagem empregue e da via de administração utilizada. Para qualquer composto e/ou composição utilizado no método do invento, a dose terapeuticamente eficaz pode ser inicialmente estimada a partir de ensaios em cultura celular. A dose pode ser formulada em modelos animais para alcançar um intervalo de concentrações plasmáticas que inclua o IC50 (a concentração do composto de teste que consegue uma inibição da actividade igual a metade da inibição máxima) conforme determinado em cultura celular. Esta informação pode ser utilizada para determinar de uma forma mais precisa as doses úteis em

humanos. Os níveis plasmáticos podem medir-se através de cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC), por exemplo.

Os exemplos sintéticos e biológicos que se seguem servem para ilustrar este invento e não devem de nenhuma forma ser interpretados como limitando o âmbito deste invento.

EXEMPLOS

Relativamente aos exemplos que se seguem, os compostos do presente invento foram sintetizados com recurso aos métodos aqui descritos, ou a outros métodos bem conhecidos neste campo técnico.

Os compostos e/ou produtos intermediários foram caracterizados por meio de cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC) utilizando um sistema de cromatografia Waters Millenium com um Módulo de Separação 2690 (Milford, MA). Utilizaram-se colunas analíticas Alltima C-18 de fase reversa, com 4,6 x 250 mm, da Alltech (Deerfield, IL). Foi utilizado um gradiente de eluição, começando tipicamente com 5% acetonitrilo/95% água e progredindo até 100% de acetonitrilo ao longo de um período de 40 minutos. Todos os solventes continham 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA). Os compostos foram detectados por absorção de luz ultravioleta (UV) a 220 ou a 254 nm. Os solventes de HPLC utilizados foram os da Burdick and Jackson (Muskegan, MI), ou da Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). Em alguns casos, a pureza foi aferida por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando placas de vidro ou plástico revestidas com sílica gel, como por exemplo as placas flexíveis Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Os resultados da TLC foram facilmente detectados por inspecção visual sob luz ultravioleta, ou utilizando a técnica dos vapores de iodo e outras técnicas de coloração bem conhecidas neste campo técnico.

Foi realizada uma análise espectrométrica de massa em dois instrumentos LCMS: um Sistema Waters (Alliance HT HPLC e um espectrómetro de massa Micromass ZQ; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema solvente: 5-95% (ou 35-95%, 65-95% ou 95-95%) de acetonitrilo em água com 0,05% TFA; taxa de fluxo de 0,8 mL/min; intervalo de pesos moleculares 500-1500; voltagem do cone 20 V; temperatura da coluna 40°C) ou um Sistema Hewlett Packard (HPLC Série 1100; Coluna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema solvente: 1-95% de acetonitrilo em água com 0,05% TFA; taxa de fluxo de 0,4 mL/min; intervalo de pesos moleculares 150-850; voltagem do cone 50 V; temperatura da coluna 30°C). Todas as massas registadas corresponderam às dos iões-mãe protonados.

Foi realizada uma análise por GCMS num instrumento Hewlett Packard (Cromatógrafo de gás série HP6890 com um Detector de Massa Selectivo 5973; volume do injector: 1 μ L; temperatura inicial da coluna: 50°C; temperatura final da coluna: 250°C; tempo de rampa: 20 minutos; taxa de fluxo de gás: 1 mL/min; coluna: 5% fenilmetilsiloxano, Modelo No. HP 190915-443, dimensões: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

Foi realizada uma análise de ressonância magnética nuclear (NMR) em alguns dos compostos com um espectrómetro de NMR Varian de 300 MHz (Palo Alto, CA). A referência espectral foi a TMS ou a transição química conhecida do solvente. Algumas amostras de composto foram ensaiadas a temperaturas elevadas (p.ex., 75°C) para promover o aumento da solubilidade das amostras.

A pureza de alguns compostos do invento foi aferida por análise elementar (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Os pontos de fusão foram determinados num equipamento Mel-Temp da Laboratory Devices (Holliston, MA).

Foram realizadas separações preparativas com recurso a um sistema de cromatografia Flash 40 e KP-Sil, 60A (Biotage,

Charlottesville, VA), ou por cromatografia de flash em coluna usando sílica gel (230-400 mesh) como material de empacotamento, ou por HPLC com uma coluna de fase reversa C-18. Os solventes usuais empregues no sistema Flash 40 da Biotage e na cromatografia de flash em coluna foram diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxiamina aquosa e trietilamina. Os solventes usuais empregues na HPLC de fase reversa foram concentrações variáveis de acetonitrilo e água com 0,1% de ácido trifluoroacético.

A não ser que de outro modo indicado, todas as temperaturas estão em graus Celsius. Ainda, nestes exemplos e no restante texto, as abreviaturas têm o seguinte significado:

μg = micrograma

μl = microlitro

μM = micromolar

aq = aquoso

DCM = diclorometano

DIAD = diazodicarboxilato de diisopropilo

DIEA = diisopropiletilamina

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

eq. = equivalente

g = grama

h = hora

HPLC = cromatografia líquida de alto rendimento

kg = quilograma

L = litro

M = molar

mg = miligramma

min = minuto

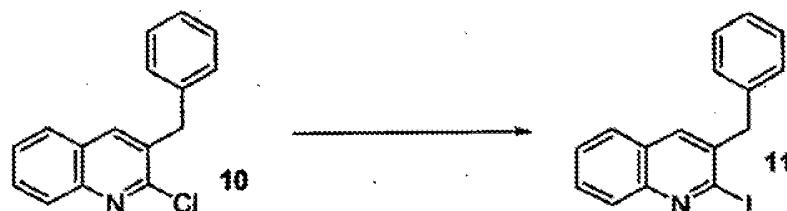
ml = mililitro

mM = milimolar
mmol = milimole
mol = mole
N = normal
nm = nanómetro
PTFE = teflon tetrafluoroetileno
rt = temperatura ambiente
THF = tetrahidrofurano

Exemplo 1

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida (composto 1 na tabela 1)

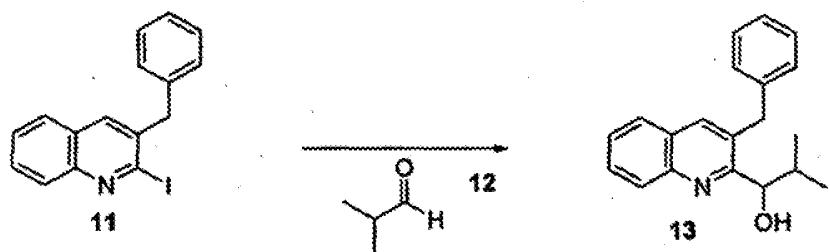
Passo 1. 3-benzil-2-iodoquinolina



A quinolina **10** é preparada através dos métodos aqui descritos ou através de procedimentos convencionais conhecidos neste campo técnico. Foi adicionado ácido iodídrico (excesso, 20 ml) a uma solução de quinolina **10** (1 eq., 5 g) e iodeto de sódio (10 eq., 29,5 g) em metiletilcetona (40 ml). A reacção foi colocada em refluxo a 80°C durante 8 h e seguidamente agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, solução de tiosulfato de sódio, seca usando sulfato de magnésio com carvão, filtrada através de celite e concentrada. O óleo castanho foi

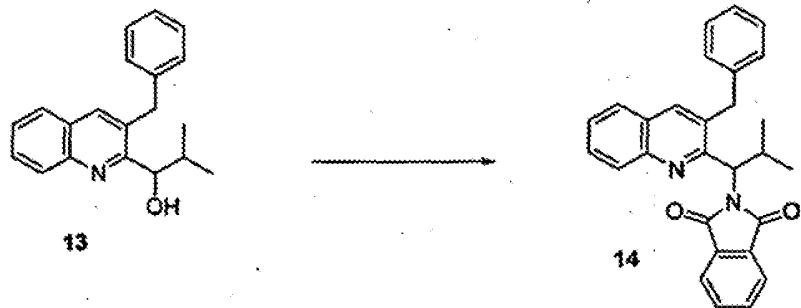
purificado por meio de cromatografia de flash para obter 7,5 g do produto **11** sob a forma de óleo castanho esverdeado que foi armazenado a 0°C.

Passo 2. 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol



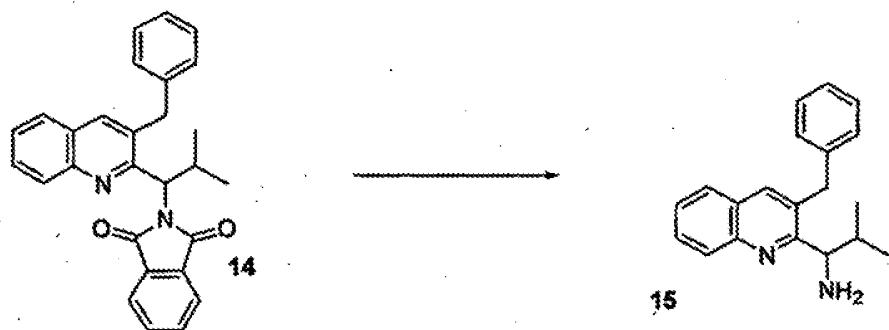
A uma solução de 3-benzil-2-iodoquinolina **11** (1 eq., 1,45 g) em tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78°C, foi adicionado cloreto de isopropil-magnésio (3 eq., 6,3 ml). A cor da solução mudou de verde para laranja em 1h. Foi adicionado isobutirraldeído **12** (3 eq., 1,15 ml) e a mistura de reacção foi deixada a atingir a temperatura ambiente, com agitação, durante outra hora. Foi adicionado acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, seca usando sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia de flash para obter 150 mg de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol **13**.

Passo 3. 2-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



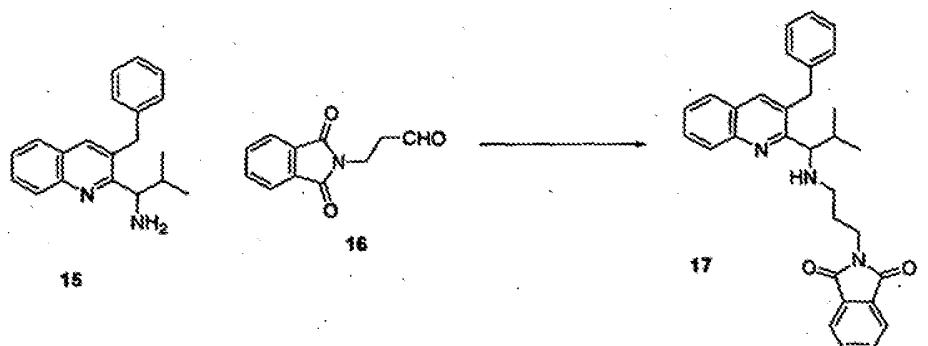
A uma solução de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol **13** (102 mg, 1 eq.) em tetrahidrofurano seco (3 ml) a 0°C, foi adicionada ftalimida (154 mg, 3 eq), trifenilfosfina (138 mg, 1,5 eq.) e DIAD (1,5 eq., 1,04 µl). A mistura de reacção foi deixada a atingir a temperatura ambiente e foi agitada durante 12 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, seca usando sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O material foi purificado por meio de cromatografia de flash para obter 91 mg de 2-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona **14** sob a forma de óleo amarelo.

Passo 4. 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-amina



A uma solução de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-amina **14** (91 mg, 1 eq.) em etanol (2 ml), foi adicionada hidrazina (10 μ l, 1,5 eq.). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora mas detectou-se muito pouco produto. A mistura de reacção foi então aquecida a 40°C durante 3 h e detectou-se 27 % de material de partida. Foi adicionada mais hidrazina (10 μ l, 1,5 eq) e a mistura de reacção foi agitada por mais meia hora. O precipitado foi filtrado através de um filtro de PTFE e lavado com mais CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado e o produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de flash para obter 31 mg de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-amina **15** sob a forma de óleo transparente.

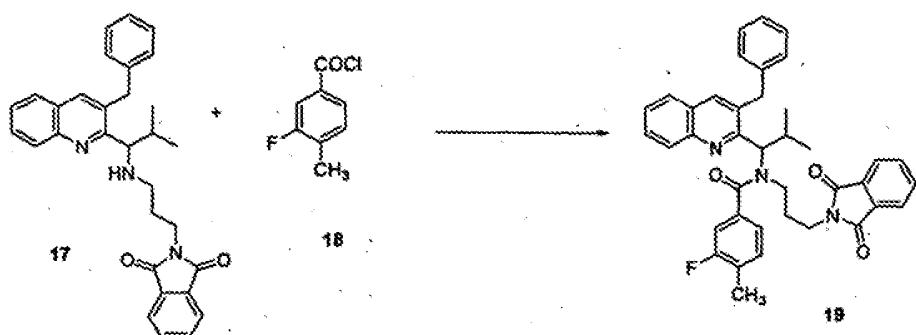
Passo 5. 2-(3-{{1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]amino}propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



A uma solução de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-amina **15** (31 mg, 1 eq.) em CH_2Cl_2 (3 ml), foi adicionado aldeído **16** (0,8 eq., 17 mg), triacetoxiborohidreto de sódio e ácido acético. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. Foi adicionada água e em seguida foi extraída a camada aquosa com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, seca usando sulfato de magnésio, filtrada e

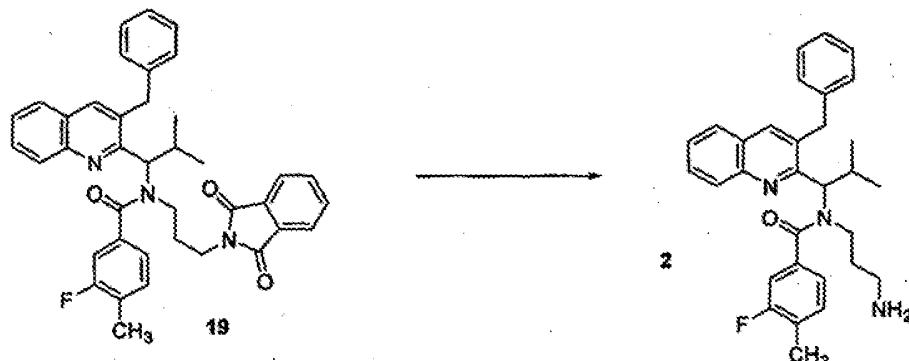
concentrada para obter **46** mg de 2-(3-{[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]amino}propil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona **17**.

Passo 6. *N*-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-*N*-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil]-4-metilbenzamida



A uma solução de 2-(3-{[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]amino}propil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona **17** (15 mg, 1 eq.) em CH_2Cl_2 (1 ml), foi adicionado cloreto de 3-fluoro-4-metilbenzoilo **18** (11 mg, 2 eq.). O cloreto de benzoilo **18** é preparado através dos métodos convencionais conhecidos neste campo técnico. Adicionou-se então trietilamina (18 μl , 4 eq.). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A reacção foi interrompida através da adição de água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, seca usando sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para se obter 19 mg de *N*-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-*N*-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil]-4-metilbenzamida **19**.

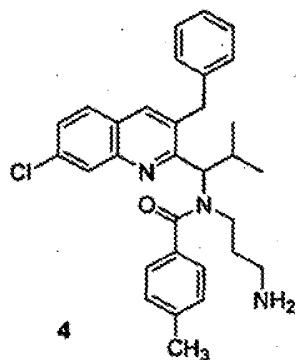
Passo 7. *N*-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-cloro-4-metilbenzamida



A uma solução de *N*-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-*N*-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil]-4-metilbenzamida **19** (19 mg, 1 eq) em etanol (1 ml), foi adicionada hidrazina (3 μ l, 3 eq). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e foi então aquecida a 40°C durante mais uma hora. O precipitado foi filtrado através de um filtro de PTFE e lavado com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia de flash para obter 2 mg de *N*-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida **2** sob a forma de um sólido branco.

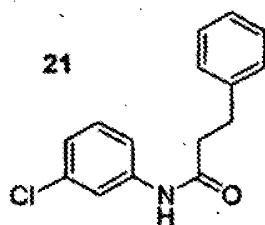
Exemplo 2

***N*-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida (composto 4 na Tabela 1)**



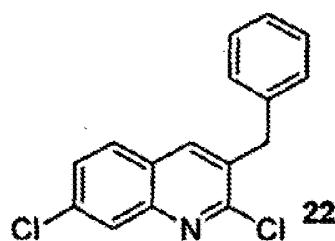
A N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida **4** foi sintetizada seguindo passos e procedimentos similares aos passos 3-7 do exemplo 1, começando com 1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol em vez de 1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol no passo 3 do exemplo 1.

Passo 1. N-(3-clorofenil)-3-fenilpropanamida



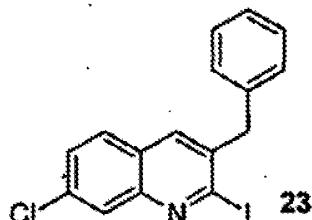
A uma mistura de 3-cloroanilina (8,3 ml, 78,4 mmol), DMAP (1,0 g, 7.8 mmol) e piridina (6,9 ml, 86,2 mmol) em DCM anidro (150 ml) a 0°C, foi adicionado cloreto de 3-fenilpropionilo (12,8 ml, 86,2 mmol). A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada sob N₂ durante 12 horas. Adicionou-se à mistura de reacção DCM em excesso. A camada orgânica foi lavada com HCl 1N (3X), NaHCO₃ saturado (3X) e solução saturada de cloreto de cálcio, seca usando MgSO₄ e o solvente foi removido *in vacuo* para obter 21,6 g de N-(3-clorofenil)-3-fenilpropanamida **21** sob a forma de um produto sólido não purificado cor de pêssego.

Passo 2. 3-benzil-2,7-dicloroquinolina



A POCl_3 (28,7 ml, 308 mmol), a 0°C, adicionou-se DMF (4,5 ml, 57,8 mmol) gota a gota. A solução foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se então N-(3-clorofenil)-3-fenilpropanamida (10 g, 38,5 mmol). Deixou-se que a mistura de reacção atingisse a temperatura ambiente e esta foi então aquecida a 75°C por 18 horas. A mistura de reacção quente foi deitada em 500 mL de gelo e extraída com acetato de etilo (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 e solução saturada de cloreto de cálcio, secas usando MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado num sistema de purificação ISCO utilizando acetato de etilo (0-100%) em hexano como solvente de eluição para obter 8,1 g (28,1 mmol, 73%) de 3-benzil-2,7-dicloroquinolina **22** sob a forma de um sólido branco.

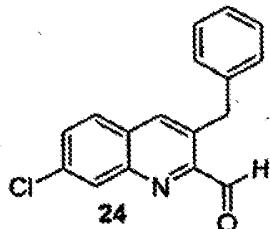
Passo 3. 3-benzil-7-cloro-2 iodo-quinolina



Uma mistura de 3-benzil-2,7-dicloroquinolina (3,0 g, 10,4 mmol) e iodeto de sódio (15,6 g, 104 mmol) em 30 mL de etilmetylacetona foi aquecida a 80°C. A esta mistura foi adicionado ácido iodídrico (1,13 ml, 13,2 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 80°C por 1,5 horas e então arrefecida até atingir a temperatura ambiente. A reacção foi interrompida com H_2O . Foi adicionado acetato de etilo em excesso à mistura de reacção e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado e solução saturada de cloreto de cálcio, seca usando MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter 3,9

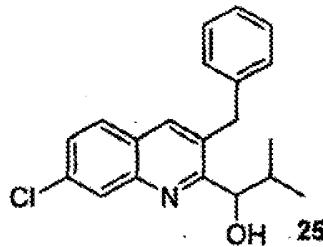
g (10,3 mmol, 99%) de 3-benzil-7-cloro-2 iodo-quinolina **23** sob a forma de um sólido acastanhado.

Passo 4. 3-benzil-7-cloroquinolin-2-carbaldeído



A uma solução de 3-benzil-7-cloro-2 iodo-quinolina (1,5 g, 3,95 mmol) em 15 mL de THF anidro a -78°C, foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (5,93 ml, 11,85 mmol). Após agitação a -78°C por 30 minutos, foi adicionado DMF (1,53 ml, 19,8 mmol). Durante duas horas, deixou-se que a mistura de reacção aquecesse lentamente até atingir a temperatura ambiente. A reacção foi então interrompida com NH₄Cl saturado e fez-se uma extracção com acetato de etilo (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de cálcio, secas usando MgSO₄ e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter 1,23 g de 3-benzil-7-cloroquinolina-2-carbaldeído **24** sob a forma de óleo castanho.

Passo 5. 1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropano-1-ol

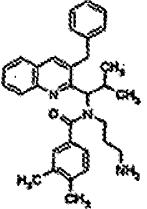
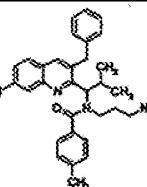
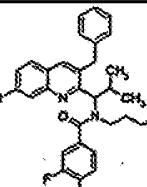


A uma solução de 3-benzil-7-cloroquinolin-2-carbaldeído (1,23 g, 4,4 mmol) em DCM anidro (12 ml) a -78°C, foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (6,6 mg, 13,2 mmol). Durante uma hora, deixou-se que a solução resultante aquecesse

lentamente até atingir a temperatura ambiente. A mistura de reacção foi então interrompida com NH₄Cl saturado e fez-se uma extracção com DCM (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de cálcio, secas usando MgSO₄ e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto em bruto foi submetido a cromatografia de flash em coluna com recurso a um sistema de purificação ISCO. A eluição em hexanos com um gradiente de acetato de etilo (0-100%) permitiu obter 1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropano-1-ol **25** (0,44 g, 1,3 mmol, 30%) sob a forma de um óleo vermelho.

Os compostos presentes na tabela abaixo podem ser preparados com recurso à metodologia descrita nos Exemplos e Métodos anteriores. Os materiais de partida utilizados na síntese são identificáveis por um perito neste campo técnico e estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados utilizando métodos conhecidos. Os compostos foram nomeados usando o programa ACD/Name Batch Version 5.04 (Advanced Chemistry Development Inc.; Toronto, Ontario; www.acdlabs.com).

Composto	Estrutura	MH ⁺	Nome
1		484.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida
2		466.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

3		480.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3,4-dimetilbenzamida
4		500.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida
5		518.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida

Exemplo 3

Teste para a Determinação da Actividade da KSP

Este exemplo apresenta um ensaio *in vitro* representativo para determinar a actividade da KSP *in vitro*. Microtúbulos purificados obtidos a partir de cérebro de bovino foram adquiridos à Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA). O domínio motor da KSP humana (Eg 5, KNSL1) foi clonado, expresso e purificado até uma homogeneidade superior a 95%. Adquiriu-se Biomol Green à empresa Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, Reino Unido). Os microtúbulos e a proteína motora de KSP (*i.e.*, o domínio motor da KSP) foram diluídos em tampão de ensaio (Tris-HCl 20 mM (pH 7.5), MgCl₂ 1 mM, DTT 10 mM e BSA a 0,25 mg/ml) até se obter uma concentração final de 35 µg/ml de microtúbulos e 45 nM de KSP. A mistura de microtúbulos/KSP foi então pré-incubada a 37°C por 10 min para promover a ligação da KSP aos microtúbulos.

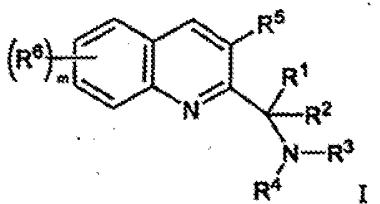
A cada poço da placa de teste (placa de 384 poços) contendo 1,25 μ l de composto inibidor ou de teste em DMSO (ou apenas com DMSO no caso dos controlos) foram adicionados 25 μ l de solução de ATP (ATP diluído a uma concentração de 300 μ M em tampão de ensaio) e 25 μ l da solução de microtúbulos/KSP acima descrita. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 1 hora. Após a incubação, foram adicionados a cada poço 65 μ l de Biomol Green (um corante com base em verde de malaquite que detecta a libertação de fosfato inorgânico). As placas foram incubadas por mais 5 a 10 minutos e foi seguidamente determinada a absorvância a 630 nm utilizando um leitor de placas Victor II. A quantidade de absorvância a 630 nm correspondeu à quantidade de actividade da KSP nas amostras. O IC₅₀ de cada composto inibidor ou de teste foi então determinado com base no decréscimo de absorvância a 630 nm em cada concentração, por regressão não linear com recurso à aplicação XLFit para Excel ou o software para análise de dados Prism da GraphPad Software Inc.

Os compostos preferidos no âmbito do invento têm uma actividade biológica, medida pela IC₅₀ segundo exposto no exemplo 3 abaixo, inferior a cerca de 1mM, com formas de realização preferidas com uma actividade biológica inferior a cerca de 25 μ M, sendo que as formas de realização especialmente preferidas apresentam uma actividade biológica inferior a cerca de 1000 nM e que as formas de realização particularmente preferidas exibem uma actividade biológica inferior a cerca de 100 nM.

Lisboa, 7 de Novembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1- Um composto com a fórmula I:



Caracterizado por:

n ser um número inteiro compreendido entre 0 e 3;

R^1 ser seleccionado de um grupo constituído por acilamino, éster carboxílico e alquilo C_1 a C_5 opcionalmente substituído com hidroxilo ou haleto;

R^2 ser hidrogénio ou alquilo C_1 a C_5 ;

R^3 ser $-C(=X)-A$, em que A é seleccionado de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, sendo que todos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro e em que X é oxigénio ou enxofre;

R^4 ser -alquileno-heterocíclico ou -alquileno- NR^7R^8 em que o alquileno é um alquileno de cadeia linear C_1 a C_4 ; R^7 e R^8 são seleccionados de forma independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 a C_4 , arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

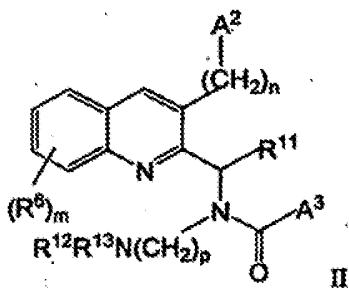
R^5 ser seleccionado de um grupo constituído por $L-A^1$, em que A^1 é seleccionado de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 , haleto, hidroxilo e nitro e em que L é seleccionado de um grupo constituído por oxigénio, $-NR^9$ em que R^9 é hidrogénio ou alquilo, $-S(O)q-$ em que q é zero, um

ou dois, e alquíleno C₁ a C₅ opcionalmente substituído com hidroxilo, haleto ou acilamino; e

R⁶ ser seleccionado de um grupo constituído por alquilo C₁ a C₅, alquenilo C₂ a C₅, alquinilo C₂ a C₅, -CF₃, alcoxi C₁ a C₅, haleto e hidroxilo;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

2- O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por ser representado pela fórmula II:



em que:

A² e A³ são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, haleto, hidroxilo e nitro;

cada R⁶ é seleccionado de modo independente a partir de um grupo constituído por alquilo C₁ a C₅, alquenilo C₂ a C₅, alquinilo C₂ a C₅, -CF₃, alcoxi C₁ a C₅, haleto e hidroxilo;

R¹¹ é alquilo C₂ a C₃;

R¹² e R¹³ são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C₁ a C₄, arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

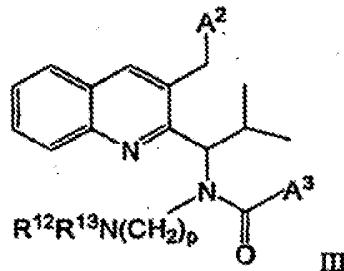
m é um número inteiro compreendido entre 0 e 2;

n é um número inteiro compreendido entre 1 e 3; e

p é um número inteiro compreendido entre 1 e 4;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

3- O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por ser representado pela fórmula III:



em que:

A² e A³ são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por arilo, heteroarilo, heterociclo e cicloalquilo, podendo todos ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, haleto, hidroxilo e nitro;

R¹² e R¹³ são seleccionados de modo independente a partir de um grupo constituído por hidrogénio, alquilo C₁ a C₄, arialquilo, heteroarialquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

p é um número inteiro compreendido entre 1 e 4;

ou seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

4. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R¹ ser alquilo C₁ a C₅.

5. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R¹ ser isopropilo ou t-butilo.

6. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R² é hidrogénio ou metilo.

7. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por X ser oxigénio.

8. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser arilo.

9. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser fenilo ou naftilo.

10. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser heteroarilo.

11. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A é seleccionado de um grupo constituído por piridinilo, imidazolilo, furanilo, pirazolilo e tiazolilo.

12. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser cicloalquilo.

13. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser ciclohexilo.

14. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por A ser substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados de um grupo constituído por cloro, metilo, bromo, fluoro, nitro, $-CF_3$, metoxi e t-butilo.

15. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por $-C(O)-A$ ser seleccionado de um grupo constituído por:

(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)carbonilo;

(5-metilimidazol-4-il)carbonilo;

(naft-2-il)carbonilo;

(piridin-3-il)carbonilo;

(piridin-4-il)carbonilo;

3,4-difluorobenzoilo;

3,4-dimetilbenzoilo;

3,5-dimetilpirazol-3-ilcarbonilo;

2-(3-aminopropanamido)-4-metilbenzoilo;

2,4-difluorobenzoilo;

2,6-difluorobenzoilo;

2-clorobenzoilo;

2-cloropiridin-3-ilcarbonilo;

2-cloropiridin 5-ilcarbonilo;

2-fluorobenzoilo;

2-metoxibenzoilo;

3,4-diclorobenzoilo;

3-clorobenzoilo;

3-fluoro-4-metilbenzoilo;

4-bromobenzoilo;
4-clorobenzoilo;
4-hidroxibenzoilo;
4-metoxibenzoilo;
4-metil-3-fluorobenzoilo;
4-metilbenzoilo;
4-nitrobenzoilo;
4-t-butilbenzoilo;
4-trifluorometilbenzoilo;
benzoilo;
ciclohexilcarbonilo;
furan-3-ilcarbonilo;
piridin-2-ilcarbonilo; e
tiazol-4-ilcarbonilo.

16. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.15, caracterizado por $-C(O)-A$ ser seleccionado de um grupo constituído por 4-metil-3-fluorobenzoilo, 4-metilbenzoilo e 3,4-dimetilbenzoilo.

17. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R^4 ser seleccionado de um grupo constituído por:

3-(benzilamino) propilo;
3-(ciclobutilamino) propilo;
3-(ciclohexilometiloamino) propilo;
3-(dietilamino) propilo;
3-(isopropiloamino) propilo;
3-[(3-trifluorometilopiridin-6-il)amino]propilo;
3-aminopropilo;
2-aminoetilo;
piperidin-3-ilmetilo; e
pirrolidin-3-ilmetilo.

18. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R⁴ ser 3-aminopropilo.

19. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R⁵ ser alquileno-A¹ e A¹ ser arilo.

20. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.19, caracterizado por R⁵ ser seleccionado de um grupo constituído por:

benzilo;

2-metilbenzilo;

3,5-difluorobenzilo;

3-acetilaminobenzilo;

3-fluorobenzilo;

3-hidroxibenzilo;

4-clorobenzilo;

4-difluorobenzilo; e

4-metilbenzilo.

21. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, caracterizado por R⁶ ser seleccionado de um grupo constituído por hidrogénio, fluoro, cloro, metilo, bromo, etilo, vinil, metoxi, fenilo, etinilo e -CF₃.

22. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, caracterizado por m ser 1 e n ser 1.

23. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, caracterizado por R¹¹ ser isopropilo.

24. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, caracterizado por p ser 3.

25. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, caracterizado por R¹² e R¹³ serem hidrogénio.

26. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, caracterizado por A² ser fenilo.

27. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.3, caracterizado por A² ser fenilo.

28. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.3, caracterizado por p ser 3.

29. O composto, de acordo com a Reivindicação N°.3, caracterizado por R¹² e R¹³ serem hidrogénio.

30. Um composto seleccionado de um grupo constituído por:
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzilquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3,4-dimetilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-benzil-7-cloroquinolin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida; e
os seus ésteres ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

31. Uma composição farmacêutica, caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

32. A composição, de acordo com a Reivindicação N°.31, caracterizada ainda por compreender pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro.

33. A composição, de acordo com a Reivindicação N°.31, caracterizada por o agente adicional para o tratamento do cancro ser seleccionado de um grupo constituído por irinotecan, topotecan, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcalóides da vinca, antraciclinas, rituximab e trastuzumab.

34. O uso de um composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações N°.1 a N°.30, para o fabrico de um medicamento para tratar um cancro, seleccionado de um grupo constituído

por pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e recto; tiróide; estômago; fígado e vias biliares intra-hepáticas; rim e pélvis renal; bexiga; corpo uterino; cervix uterino; ovário; mieloma múltiplo; esófago; leucemia mielogénica aguda; leucemia mielogénica crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma não-Hodgkin; melanoma e adenoma viloso do cólon.

35. O uso, de acordo com a Reivindicação N°.34, caracterizado ainda por compreender a administração de um agente adicional para o tratamento do cancro ao paciente mamífero.

36. O uso, de acordo com a Reivindicação N°.35, caracterizado por o agente adicional para o tratamento do cancro ser seleccionado de um grupo constituído por irinotecan, topotecan, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, paclitaxel, lezacitabina, ciclofosfamida, alcalóides da vinca, antraciclinas, rituximab e trastuzumab.

37. Um composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações N°.1 a N°.30, caracterizado por se destinar a tratar um cancro seleccionado de um grupo constituído por pulmão e brônquio; próstata; mama; pâncreas; cólon e recto; tiróide; estômago; fígado e vias biliares intra-hepáticas; rim e pélvis renal; bexiga; corpo uterino; cervix uterino; ovário; mieloma múltiplo; esófago; leucemia mielogénica aguda; leucemia mielogénica crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma não-Hodgkin; melanoma e adenoma viloso do cólon.

