

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

(22) Data de pedido: 2008.02.24	(73) Titular(es): ADVENCHEN LABORATORIES, LLC 9135 RESEDA BLVD, STE 238 NORTHRIDGE, CA 91324 US
(30) Prioridade(s): 2007.03.14 US 894693 P 2007.06.04 US 941699 P 2008.02.23 US 36245	(72) Inventor(es): GUOQING PAUL CHEN US
(43) Data de publicação do pedido: 2009.12.02	(74) Mandatário: JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.10 125/2013	

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS SUBSTITUÍDOS DE SPIRO COMO INIBIDORES DE ANGIOGÉNESE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DE FÓRMULA I SUBSTITUÍDOS DE SPIRO (TETRACARBONO), PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM COMO INGREDIENTE ATIVO, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE ESTADOS DE DOENÇA ASSOCIADOS COM ANGIOGÉNESE, TAIS COMO CÂNCEROS ASSOCIADOS COM QUINASES DA TIROSINA DA PROTEÍNA, COM A SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTOS PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DA INIBIÇÃO DE QUINASES DE TIROSINA REDUZINDO OS EFEITOS EM ANIMAIS DE SANGUE QUENTE, TAI COMO HUMANOS.

RESUMO

COMPOSTOS SUBSTITUÍDOS DE SPIRO COMO INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE

A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula I substituídos de spiro (tetracarbono), processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm como ingrediente ativo, métodos para o tratamento de estados de doença associados com angiogênese, tais como cancros associados com quinases da tirosina da proteína, com a sua utilização como medicamentos para utilização na produção da inibição de quinases de tirosina reduzindo os efeitos em animais de sangue quente, tai como humanos.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS SUBSTITUÍDOS DE SPIRO COMO INIBIDORES DE ANGIOGÉNESE

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos substituídos de spiro (tetracarbono), a processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que as contêm, como ingrediente ativo, métodos para o tratamento de estados de doença associados a angiogénese, tais como cancros associados a quinases de tirosina de proteína, à sua utilização como medicamentos para utilização na produção da inibição das quinases de tirosina que reduzem efeitos em animais de sangue quente, tais como os humanos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As quinases da tirosina do recetor são enzimas grandes que se estendem ao longo da membrana celular e possuem um domínio de ligação extracelular para os fatores de crescimento, um domínio de transmembrana, e uma porção intracelular que funciona como uma quinase para fosforilar um resíduo de tirosina específico na proteínas e assim influenciar a proliferação celular. As quinases de tirosina podem ser classificadas como recetores de fator de crescimento (e. g. EGFR, PDGFR, FGFR e erbB2) ou quinases não-recetoras (e. g. quinases de c-src e bcr-abl). Essas quinases podem ser expressas de forma aberrante em cancros humanos comuns, tais como cancro da mama, cancros gastrointestinais, tais como cancro do cólon, rectal ou do

estômago, leucemia, e cancro dos ovários, dos brônquios ou pancreático. A atividade aberrante de erbB2 foi considerada como estando implicada nos cancros da mama, dos ovários, não pequeno da célula do pulmão, pancreático, gástrico e do cólon.

A angiogénese normal desempenha um papel importante numa variedade de processos, incluindo o desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e vários componentes da função reprodutora feminina. A angiogénese indesejável ou patológica foi considerada como estando associada a estados de doença incluindo retinopatia diabética, psoríase, cancro, artrite reumatoide, ateroma. A angiogénese tumoral, a formação de novos vasos sanguíneos e a sua permeabilidade é principalmente regulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (derivado do tumor), que atua através de pelo menos dois recetores diferentes: VEGF-RI (Flt-1); e VEGF-R2 (KDR, Flk-1). O recetor VEGF KDR é altamente específico para células endoteliais vasculares (*Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Um grande número de tumores humanos, especialmente gliomas e carcinomas, expressam níveis elevados de VEGF e seus recetores. Isto conduziu à hipótese de que o VEGF libertado pelas células tumorais estimula o crescimento dos capilares sanguíneos e a proliferação do endotélio tumoral de um modo parácrino e através do fornecimento de sangue melhorado, acelera o crescimento do tumor. Uma evidência direta do papel do VEGF como um fator da angiogénese tumoral *in vivo* é apresentada em estudos em que a expressão de VEGF ou a atividade de VEGF foi inibida. Isto foi alcançado com anticorpos anti-VEGF, com mutantes de VEGFR negativos

dominantes que inibiram a transdução de sinal, e com técnicas de RNA de VEGT anti-sentido. Todas as abordagens conduziram a uma redução no crescimento de linhas celulares de glioma ou outras linhas de células tumorais *in vivo* como resultado de angiogénese tumoral inibida.

Três mecanismos principais desempenham um papel importante na atividade dos inibidores da angiogénese contra tumores: 1) Inibição do crescimento dos vasos, especialmente capilares, nos tumores em repouso vascular, com o resultado de não haver um crescimento do tumor devido ao equilíbrio que é alcançado entre a morte celular e a proliferação; 2) Prevenção da migração de células tumorais devido à ausência de fluxo sanguíneo para e dos tumores; e 3) Inibição da proliferação celular endotelial, evitando desse modo o efeito estimulante do crescimento parácrino exercido no tecido circundante pelas células endoteliais que normalmente revestem os vasos.

A presente invenção baseia-se na descoberta de compostos que, surpreendentemente inibem o efeito da VEGF, uma propriedade de valor no tratamento de estados de doença associados com a angiogénese e/ou aumento da permeabilidade vascular, como o cancro, diabetes, psoríase, artrite reumatoide, hemangioma de Kaposi, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restenose arterial, doença autoimune, inflamação aguda, formação excessiva de cicatrizes e adesões, linfoedema, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e doenças oculares com proliferação dos vasos da retina.

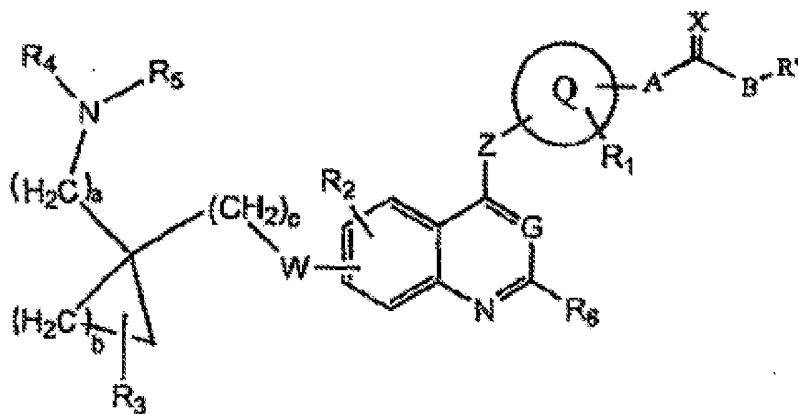
Verificou-se agora que os compostos de fórmula I substituídos de spiro, descritos abaixo, são uma nova classe de compostos que possuem propriedades farmacológicas vantajosas e inibem a atividade das quinases da tirosina da proteína, tais como VEGFr, EGFr, c-kit, PDGF, FGF, SRC etc. Eles também podem ser inibidores irreversíveis de quinases da tirosina da proteína.

Exemplos de compostos que são semelhantes em estrutura aos da presente invenção são revelados nas seguintes literaturas: WO9717329, WO9722596, W00047212, WO2002032872, WO2004018430, WO2005073224, WO2005080377, WO2005097134, WO2005097137, WO2005114219, WO2005070891, WO05021553, WO2005063739, WO2005044302, WO2005071017.

As patentes WO2005044302 e WO2006071017 revelam fenilaminoquinatolinas que são referidas como sendo úteis como inibidores de E2bB2 e EGFR, respetivamente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, de um modo geral a compostos de Fórmula I substituídos de spiro



Fórmula I

em que

A é selecionado a partir de ligação direta ou $-N(R')$ -;

B é selecionado a partir de ligação direta, O, $-N(R')$ -, $q-C(=X)-$ $-C(=X)N(R')$ -, alquilenilo inferior- $C(=X)-$ ou alquilenilo inferior- $C(=X)N(R')$ -;

X é selecionado a partir de O ou S;

R' é selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilo inferior, heterociclilo ou heterociclilo inferior;

R_1 , R_2 e R_3 são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, ou alquinilo inferior;

R_4 e R_5 são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior- $OC(=O)-$, arilo $OC(=O)-$, arilalquilenilo inferior- $OC(=O)-$, alquilo inferior- $C(=O)-$, arilo $C(=O)-$, arilalquilenilo inferior- $C(=O)-$, alquilo inferior- SO_2- , arilo SO_2- , arilalquilenilo inferior- SO_2- , alquilo inferior- $C(=O)-$, arilo- $C(=O)-$,

arilalquilenilo inferior-C(=O)-, alquilo inferior-N(R)C(=O)-, arilo-N(R)C(=O)-, ou arilalquilenilo inferior-N(R)C(=O)-;

R₄ e R₅ ligam-se em conjunto para formar um anel saturado ou insaturado de 3-8 membros com o seu azoto ligado;

R₆ é selecionado a partir de H, halogénio, halogenoalquilo inferior, alquilo inferior;

W e Z são selecionados, cada um, independentemente a partir de O, S, N-R ou CH-R;

G é selecionado a partir de C-R, C-(CN) ou N;

a e c são selecionados, cada um, independentemente a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

b é selecionado a partir de 1, 2, 3, 4 ou 5;

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

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a novos compostos que podem inibir a quinase de tirosina de proteína, e à utilização destes compostos para a inibição de angiogénese no tratamento de uma doença neoplásica ou proliferativa ou inflamatória crónica ou angiogénica que são provocadas por angiogénese excessiva ou inapropriada num mamífero que deles necessite.

Nos compostos de fórmula I,

A é seleccionado a partir de ligação directa ou $-N(R')$ -; de um modo preferido seleccionado a partir da ligação directa ou $-NH$ -;

B é seleccionado a partir de ligação directa, O, $-N(R')$ -, $-C(=X)$ - $-C(=X)N(R')$ -, alquilenilo inferior- $C(=X)$ - ou alquilenilo inferior- $C(=X)N(R')$ -; de um modo preferido seleccionado a partir de NH -, $-C(=O)$ -, ou $-C(=O)NH$ -;

X é seleccionado a partir de O ou S; de um modo preferido O;

R' é seleccionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, alquilarilo inferior, alquil-heterociclilo inferior ou heterociclilo; de um modo preferido seleccionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo

inferior, arilo, arilo inferior, heterociclilo ou heterociclilo inferior;

R₁, R₂ e R₃ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, ou alquinilo inferior; de um modo preferido selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior;

R₄ e R₅ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, arilo-OC(=O)-, arilalquilenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, arilo-C(=O)-, alquilenilo inferior-C(=O)-, alquilo inferior-SO₂-, aril-SO₂-, arilalquilenilo inferior-SO₂-, alquilo inferior-C(=O)-, arilo C(=O)-, arilalquilenilo inferior-C(=O)-, alquilo inferior-N(R)C(=O)-, arilo-N(R)C(=O)-, arilalquilenilo inferior-N(R)C(=O)-; de um modo preferido selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, t-butil-OC(=O)-, benzil-OC(=O)- ou CH₃C(=O)-;

R₄ e R₅ ligam-se em conjunto para formar um anel saturado ou insaturado de 3-8 membros com o seu azoto ligado; de um modo preferido R₄ e R₅ formam um anel de 4-6 membros com o seu azoto ligado;

R₆ é selecionado a partir de H, halogénio, halogenoalquilo inferior, alquilo inferior; de um modo preferido é H;

W e Z são selecionados, cada um, independentemente a partir de O, S, N-R ou CH-R; de um modo preferido W e Z selecionado a partir de O ou N-R;

G é selecionado a partir de C-R, C-(CN) ou N; de um modo preferido C-R ou N

a e c são selecionados, cada um, independentemente a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4; de um modo preferido 0, 1 ou 2;

b é selecionado a partir de 1, 2, 3, 4 ou 5; de um modo preferido 1, 2 ou 3;

o anel Q é uma unidade monocíclica, bicíclica ou tricíclica de 5 a 13 membros cuja unidade pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática, e que opcionalmente pode conter 1-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, N e S; de um modo preferido o anel Q é arilo ou uma unidade bicíclica heteroaromática de 9-10 membros que contém 1-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, N e S;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

O termo "halogénio", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui flúor, cloro, bromo ou iodo, tal como flúor e cloro.

O termo "halogénio-alquilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui alquilo substituído com 1 a 6 halogénios, tal como trifluorometilo.

O termo "alquilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui 1 a 6 radicais de hidrocarboneto monovalente saturado possuindo unidades lineares ou ramificadas, incluindo, mas não limitadas a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, e semelhantes.

O termo "alquenilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui grupos alquilo inferiores, como definido acima, possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal como $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

O termo "alquinilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui grupos alquilo inferiores, como definido acima, possuindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, tal como $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$.

O termo "alcoxilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui grupos -O-alquilo inferiores em que alquilo inferior é como definido acima, tal como metoxilo e etoxilo.

O termo "alcoxialcoxilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui grupos -O-alquilo

inferior-O-alquilo em que alquilo inferior é como definido acima, tal como $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

O termo "alquilenilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui 1 a 6 radicais $-\text{CH}_2-$ saturados.

O termo "amino", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui o grupo $-\text{NH}_2$, grupo $-\text{NH}$ -alquilo inferior, ou grupo $-\text{N}$ (alquilo inferior)₂ em que alquilo inferior é como definido acima, tal como metilamina e dimetilamina.

O termo "alquilamino", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui o grupo alquilo inferior- NH_2 , grupo $-\text{alquilo inferior}-\text{NH}$ -alquilo inferior, ou $-\text{alquilo inferior}-\text{N}$ (alquilo inferior)₂ em que alquilo inferior é como definido acima, tal como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

O termo "alcoxiamino", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui o grupo $-\text{O}$ -alquilo inferior- NH_2 , o grupo $-\text{O}$ -alquilo inferior- NH -alquilo inferior, ou o grupo $-\text{O}$ -alquilo inferior- N (alquilo inferior)₂ em que alquilo inferior é como definido acima, tal como $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

O termo "arilo", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático através da remoção de um hidrogénio, tal como fenilo ou naftilo, de um modo preferido fenilo, e é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes, selecionado a partir de halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciano, alquilciano inferior, hidroxilo,

alcoxilo inferior, carboxilo, carboxialquilo, amino, carbamoilo, cabamato, ureído, mercapto, sulfo, alquilsulfinilo inferior, alcanossulfonilo inferior, sulfonamida; arilo inclui um anel aromático fundido com um anel alifático, tal como um anel saturado ou parcialmente saturado, tal como tetra-hidronaftilo.

O termo "heterociclilo", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui anéis não aromático, simples e fundidos contendo adequadamente até quatro heteroátomos em cada anel, cada um dos quais independentemente selecionados a partir de O, N e S, e cujos anéis, podem ser não substituídos ou substituídos independentemente por, por exemplo, até três substituintes. Cada anel heterocíclico possui adequadamente desde 4 até 7, de um modo preferido 5 ou 6, átomos em anel. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e precisa de incluir apenas um anel heterocíclico que pode ser parcialmente saturado ou saturado. O heterociclilo inclui sistemas de anel heteroaromático mono, bicíclico e tricíclico que compreendem até quatro, de um modo preferido 1 ou 2, heteroátomos cada um selecionado a partir de O, N e S. Cada anel pode possuir desde 4 até 7, de um modo preferido 5 ou 6, átomos em anel. Um sistema de anel bicíclico ou tricíclico pode incluir um anel carbocíclico. O anel carbocíclico inclui um anel de cicloalquilo, cicloalqueno ou arilo. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não estão limitados a: azetidina, pirrolidina, pirrolidiona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, oxetano, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoína, pirrole, indole, pirazole, indazole, triazole, benzotriazole, imidazole,

benzoimidazole, tiofeno, benzotiofeno, tiozole, benzotiozole, furano, benzofurano, oxazole, bezoxazole, isoxazole, tetrazole, piridina, pirimidina, trizina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzotetra-hidrofurano, tetra-hidroquinolina, -tetra-hidroisoquinolina, metileno- dioxifenilo. O heterocíclico e os anéis heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos e substituintes selecionados a partir do grupo definido acima como substituintes de arilo.

O termo "cicloalquilo", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui radicais cíclicos possuindo desde três até oito átomos de carbono em anel, incluindo, mas não limitadas a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, e afins. Os grupos cicloalquilo podem ser opcionalmente substituídos uma ou mais vezes, sendo os substituintes selecionados a partir do grupo definido acima como substituintes para arilo, de um modo preferido halogénio, alquilo inferior.

O termo "cicloalquenilo", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui grupos cicloalquilo, como definido acima, possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

O termo "alquilarilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui o grupo -alquilo inferior-arilo em que alquilo inferior e arilo são como definido acima.

O termo "alquil-heterociclilo inferior", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui o grupo -

alquilo inferior-heterociclilo em que alquilo inferior e heterociclilo são como definido acima.

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

A quinase de tirosina recetor pode ser obtida numa forma parcialmente purificada a partir de células A-431 semelhantes àsquelas descritas por Carpenter *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 4884, Cohen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 1523 e por Braun *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 2051. Alguns destes testes podem também ser adquiridos à Millipore Upstate Ltd para rastreio.

Os compostos listados nos exemplos possuem um intervalo de IC50 desde atividades de inibição de sub-nanomole até micromole em relação a várias quinases de tirosina recetor. Por exemplo:

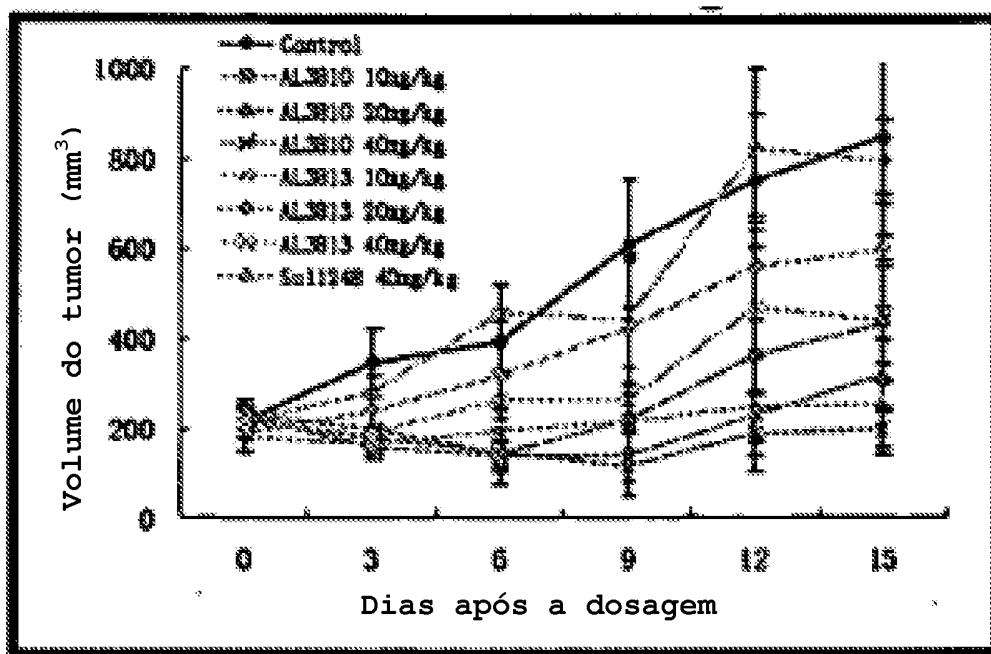
Composto	Quinase	IC50 (nM)
AL3810	cKit (h)	234
Al3810	c-RAF (h)	293
AL3810	Flt (h)	4
AL3810	Flt4 (h)	2
AL3810	KDR (h)	15
AL3810	PDGFR α (h)	219

Os testes de atividade antitumoral animal podem ser realizados como se segue:

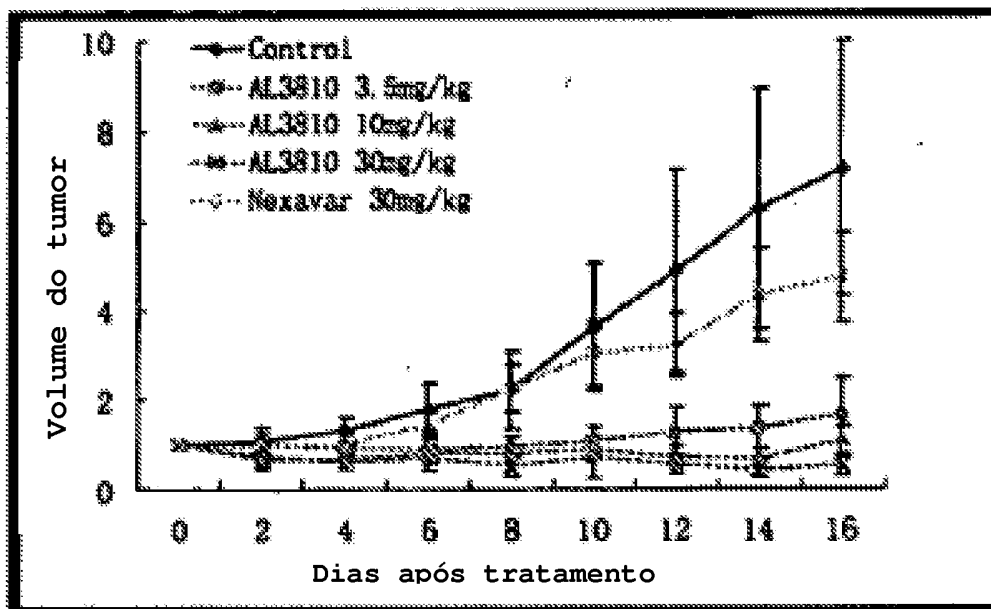
Os compostos foram misturados com tween 80 e 0,5% de CMC como suspensões. Foram utilizados murganhos fêmeas sem pelo (17-19 g). O líquido ascítico de cancro do cólon LOVO humano (ou cancro de fígado HAC de murganho) foi diluído com 0,9% de solução de NaCl (1:4), e injetado 0,2 mL a cada murganho subcutaneamente. Todos os animais (n = 12) foram separados mesmo como grupo de teste e de controlo aleatoriamente. O grupo de teste foi administrado com fármacos oralmente a 0,5-500 mg/Kg de dosagem uma vez por dia a partir do segundo dia após injeção de tumor durante dezoito dias. Os animais foram sacrificados ao 21º dia e cada tumor foi extraído e pesado para ambos os grupos e foi calculada a diferença em percentagem para atividade antitumoral.

As seguintes são algumas atividades apresentando um modelo animal com melhor eficácia do que SU11248 e Nexavar:

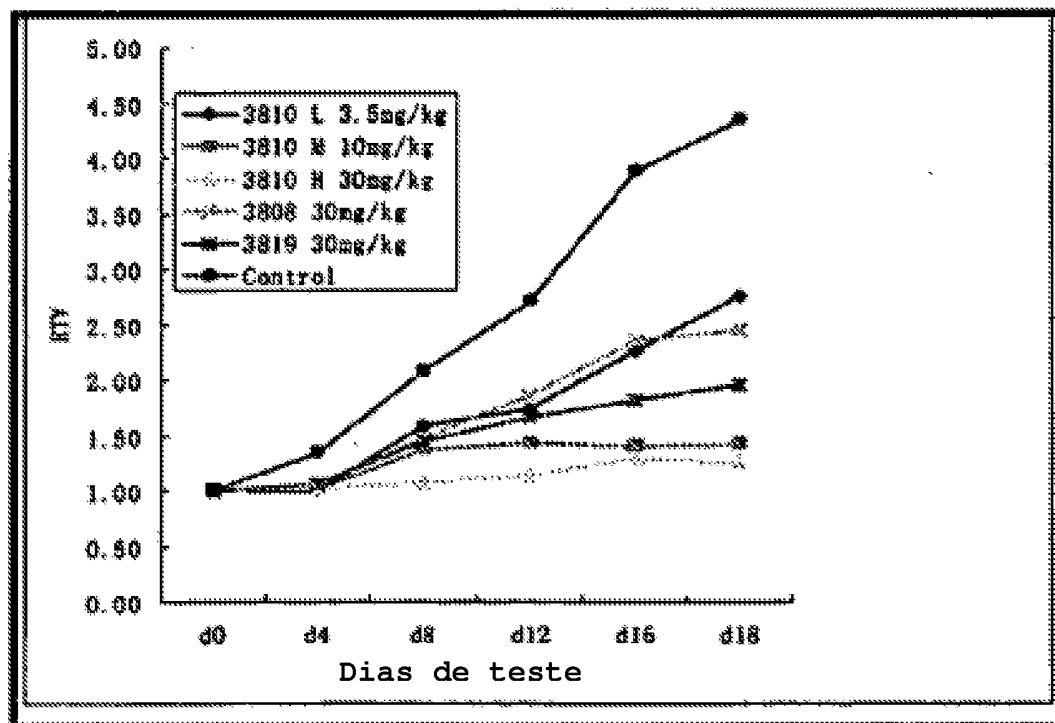
Resultado do xenoenxerto de cancro do cólon humano HT29



Resultado do xenoenxerto do cancro do fígado humano Bel-7402



Efeitos de AL3810 num xenoenxerto de cancro da mama humano MDA-MB-435



Um composto da presente invenção pode ser utilizado num método de tratamento do cancro num indivíduo, compreendendo o referido método administrar uma quantidade eficaz do referido composto.

Um composto da presente invenção pode ser utilizado num método de tratamento de angiogénese num indivíduo, compreendendo o referido método administrar uma quantidade eficaz do referido composto.

Um composto de fórmula I pode ser administrado isoladamente ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, tomando a possível combinação de terapia a forma de combinações fixas ou administração de um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos sendo

escalonados ou dados independentemente um do outro, ou a administração combinada de combinações fixas e um ou mais outros agentes terapêuticos.

Um composto de fórmula I pode, para além disso ou adicionalmente ser administrado especialmente para terapia tumoral em combinação com quimioterapia, radioterapia, intervenção cirúrgica, ou uma combinação destes. A terapia a longo termo é igualmente possível na medida em que é uma terapia adjuvante no contexto de outras estratégias de tratamento, como descrito acima. Outros tratamentos possíveis são a terapia para manter o estado do doente após regressão do tumor, ou mesmo terapia quimiopreventiva, por exemplo em doentes em risco.

Um composto de acordo com a invenção não é apenas para gestão de humanos, mas também para o tratamento de outros animais de sangue quente, por exemplo de animais comercialmente úteis. Esse composto também pode ser utilizado como uma referência padrão nos sistemas de teste descritos acima para permitir uma comparação com outros compostos.

Os sais são especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados serão óbvios para os especialistas na técnica e incluem aqueles descritos em *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tal como sais de adição ácida formados com ácido inorgânico, e. g. ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico ou fosfórico; e ácidos orgânicos e. g. succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzóico, p-toluenossulfónico, metanossulfónico ou naftalenossulfónico.

Podem ser utilizados outros sais, por exemplo no isolamento ou purificação de compostos de fórmula (I) e estão incluídos no âmbito desta invenção.

Os compostos desta invenção podem estar na forma cristalina ou não cristalina, e se estiverem na forma cristalina, pode estar opcionalmente hidratados ou solvatados. Esta invenção inclui no seu âmbito hidratos estequiométricos assim como compostos que contêm uma quantidade variável de água.

A invenção estende-se a todas as formas isoméricas, incluindo estereoisómeros e isómeros geométricos dos compostos de fórmula (I) incluindo enantiómeros e misturas destes, e. g., racematos. As formas isoméricas diferentes podem ser separadas ou resolvidas uma da outra através de métodos convencionais, ou qualquer dado isómero pode ser obtido através de métodos sintéticos convencionais ou através de sínteses estereoespecíficas ou assimétricas.

Os especialistas na técnica reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser empregues para preparar pró-fármacos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos englobados pela Fórmula I. Os especialistas na técnica reconhecerão uma ampla variedade de solventes não tóxicos farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados para preparar solvatos dos compostos da invenção, tal como água, etanol, óleo mineral, óleo vegetal, e dimetilsulfóxido.

Os compostos de Fórmula I geral podem ser administrados oralmente, topicamente, parentericamente, por inalação ou

aspersão ou retalmente em formulações de dosagem unitária contendo transportadores, adjuvantes e veículos convencionais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. A administração oral na forma de uma pílula, cápsula, elixir, xarope, pastilha, trocisco, ou semelhantes é particularmente preferida. O termo parentérico, como aqui utilizado, inclui injeções subcutâneas, injeção intradérmica, intravascular (e. g., intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal ou técnicas semelhantes de injeção ou infusão. Adicionalmente, é proporcionada uma formulação farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I geral e um transportador farmacologicamente aceitável. Podem estar presentes um ou mais compostos de Fórmula I geral em associação com um ou mais transportadores e/ou diluentes e/ou adjuvantes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos e se desejável outros ingredientes ativos. As composições farmacêuticas que contêm compostos de Fórmula I geral podem estar numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersáveis ou grânulos, emulsão, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires.

As composições destinadas a utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes de modo a proporcionar preparações farmacologicamente elegantes e saborosas. Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para o fabrico de comprimidos.

Esses excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos através de técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e proporciona desse modo uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregue um material de retardamento tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo.

As formulações para utilização oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite. As suspensões aquosas podem conter os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Esses excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes de dispersão ou de humedecimento podem ser um fosfatídeo de ocorre naturalmente, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de

cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados dos ácidos gordos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo etilo, ou n-propil p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

Podem ser formuladas suspensões oleosas através da suspensão de ingredientes ativos num óleo vegetal, por exemplo óleo de araquis, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelhas, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar preparações orais saborosas. Estas composições podem ser conservadas através da adição de um anti-oxidante, tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa através da adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou de humedecimento, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou humedecimento adequados e agentes de suspensão são exemplificados através daqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por

exemplo adoçantes, aromatizantes e agentes corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite ou óleo de araquis, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, por exemplo goma de acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo óleo de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e hexitol, anidridos, por exemplo monoleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monoleato de polioxietileno de sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e aromatizantes.

Podem ser formulados xaropes e elixires com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Essas formulações também podem conter um demulcente, um conservante e agentes aromatizantes e corantes.

Os compostos também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal ou vaginal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que está sólido a temperaturas normais, mas líquido à temperatura retal ou vaginal e irá por isso derreter no reto ou na vagina para libertar o fármaco. Esses materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão injetável estéril aquosa ou oleaginosa. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes de dispersão ou de humedecimento adequados e os agentes de suspensão que já foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão estéril injetável num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Adicionalmente, são empregues convencionalmente óleos fixos estéreis como um solvente ou meio de suspensão. Para este objetivo pode ser empregue qualquer óleo fixo brando incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, os ácidos gordos tais como o ácido oleico apresentam utilização na preparação de injetáveis.

Os compostos da invenção também podem ser administrados transdermicamente utilizando métodos conhecidos dos especialistas na técnica (ver, por exemplo: Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* WO 94/04157 3 Mar 94).

Os compostos de Fórmula I geral podem ser administrados parentericamente num meio estéril. O fármaco, dependendo do veículo e da concentração utilizada, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo adjuvantes, tais como anestésicos locais, conservantes e agentes tamponantes.

Para administração a animais não humanos, a composição também pode ser adicionada à ração animal ou à água de beber. Será conveniente formular estas composições de rações animais e de água de beber de modo a que o animal ingira uma quantidade apropriada da composição juntamente com a sua dieta. Será também conveniente apresentar a composição como uma pré-mistura para adição à ração ou água de beber.

Para todos os regimes de utilização aqui revelados para os compostos de fórmula I, o regime de dosagem oral diária será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg/Kg de peso corporal total. A dosagem diária para administração por injeção, incluindo injeções intravenosas, intramusculares, subcutâneas e parentéricas, e utilização de técnicas de infusão será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg/Kg de peso corporal total. O regime de dosagem retal diária será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg/Kg de peso corporal total. O regime de dosagem vaginal diária será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg/Kg de peso corporal total. O regime de dosagem tópica diário será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg administrado entre uma a quatro vezes por dia. A concentração transdérmica será, de um modo preferido, aquela necessária para manter uma dose diária desde 0,01 até 200 mg/Kg. O regime de dosagem de inalação diário será, de um modo preferido, desde 0,01 até 200 mg/Kg do peso corporal total.

Entender-se-á, todavia, que o nível de dose específico para qualquer doente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregue, a idade, o peso corporal, o estado geral de saúde, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a via de

administração, e a taxa de excreção, combinação de fármacos e a gravidade da doença particular a estar sujeita à terapia.

Os compostos preferidos da invenção possuirão certas propriedades farmacológicas. Essas propriedades incluem, mas não estão limitadas a, biodisponibilidade oral, baixa toxicidade, baixa ligação de proteína no soro e semi-vidas desejáveis *in vitro* e *in vivo*.

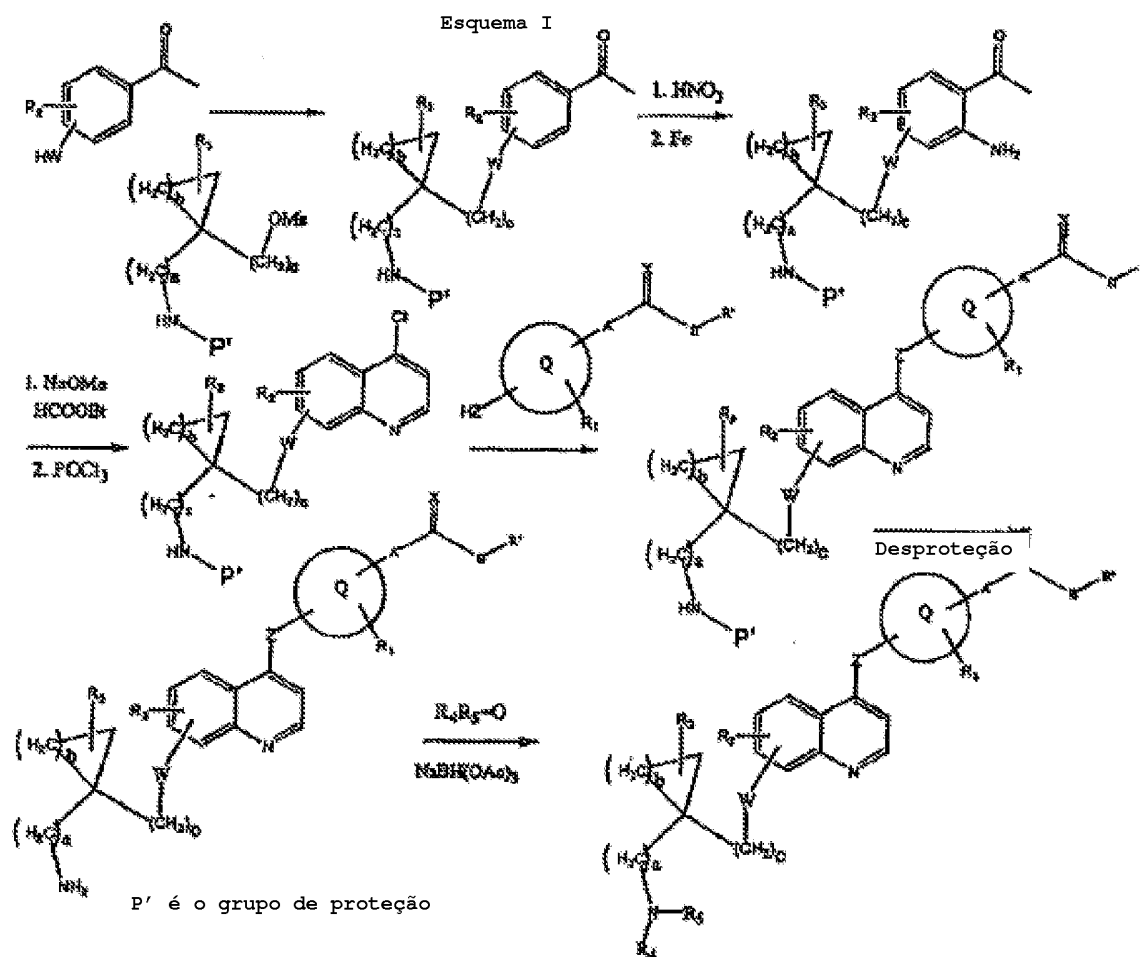
Podem ser utilizados ensaios para prever essas propriedades farmacológicas desejáveis. Os ensaios utilizados para prever a biodisponibilidade incluem o transporte através de monocamadas celulares do intestino humano, incluindo monocamadas de células Caco-2. A toxicidade para hepatócitos cultivados pode ser utilizada para prever a toxicidade do composto. A penetração da barreira hematoencefálica por um composto em humanos pode ser prevista a partir dos níveis no cérebro do composto em animais de laboratório aos quais foi administrado o composto intravenosamente.

A ligação da proteína no soro pode ser prevista a partir de ensaios de ligação de albumina. Esses ensaios são descritos numa revisão por Oravcová, *et al.* (*Journal of Chromatography B* (1996) volume 677, páginas 1-27).

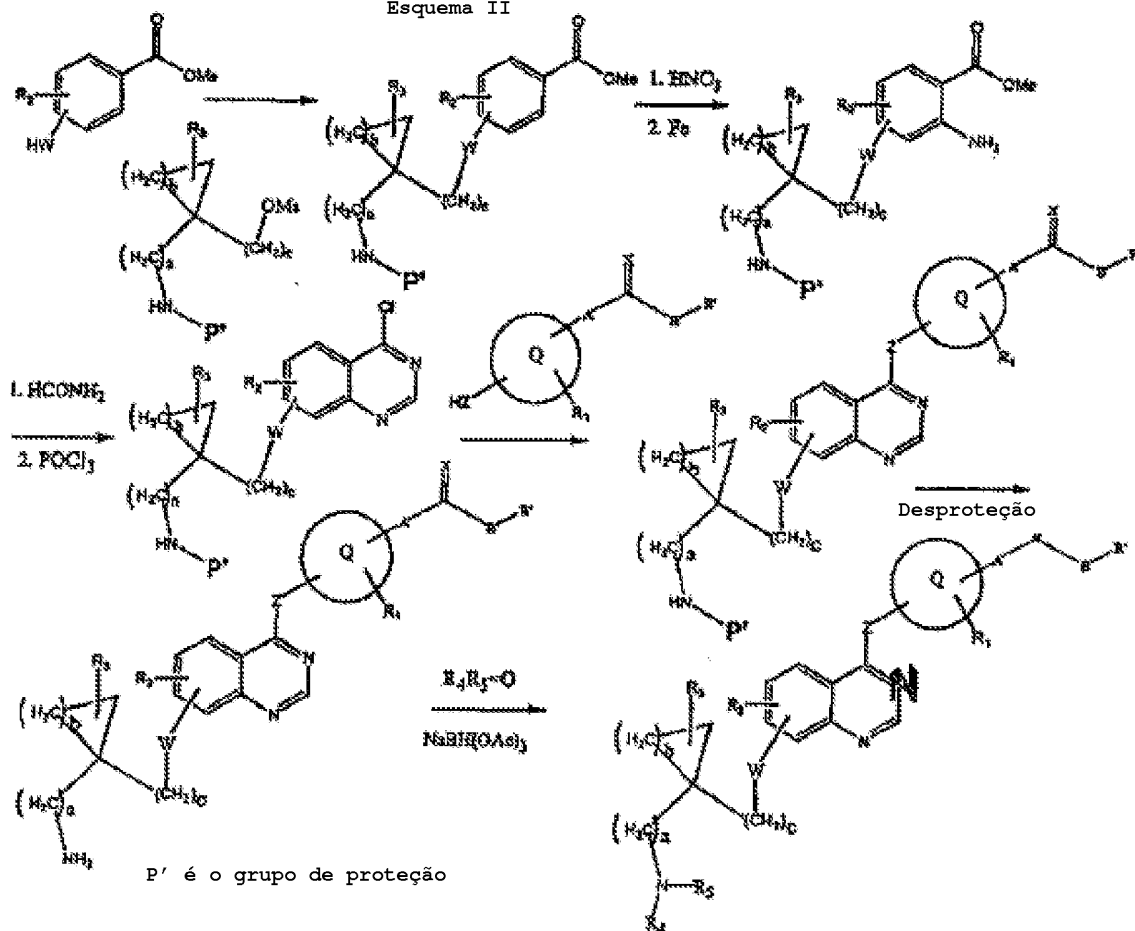
A semi-vida do composto é inversamente proporcional à frequência de dosagem de um composto. As semi-vidas *in vitro* dos compostos podem ser previstas a partir dos ensaios de semi-vida microssomal como descrito por Kuhnz e Gieschen

(*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) volume 26, páginas 1120-1127).

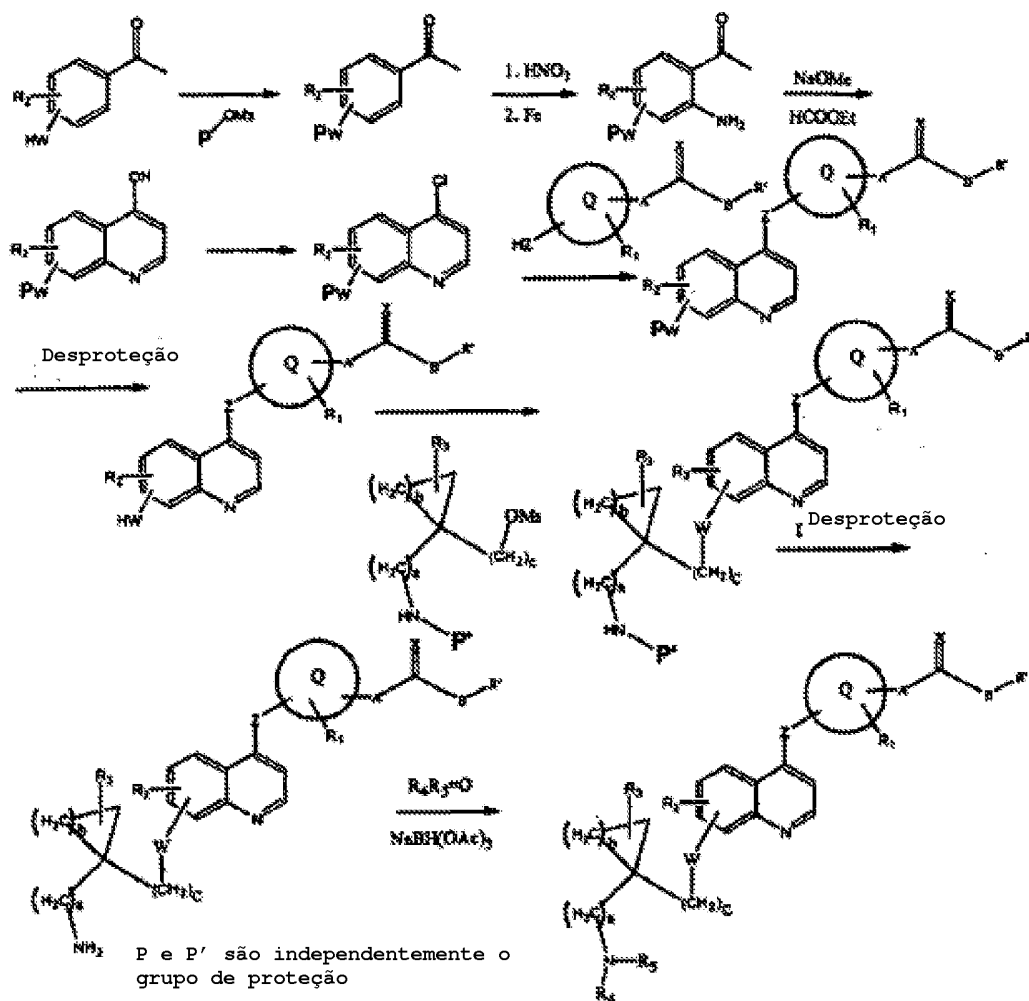
Ilustrações representativas da preparação da presente invenção são apresentadas no Esquema I - Esquema VI. Os que têm experiência na técnica reconhecerão que os materiais de partida podem ser variados e podem ser empregues passos adicionais para produzir compostos englobados pela presente invenção.



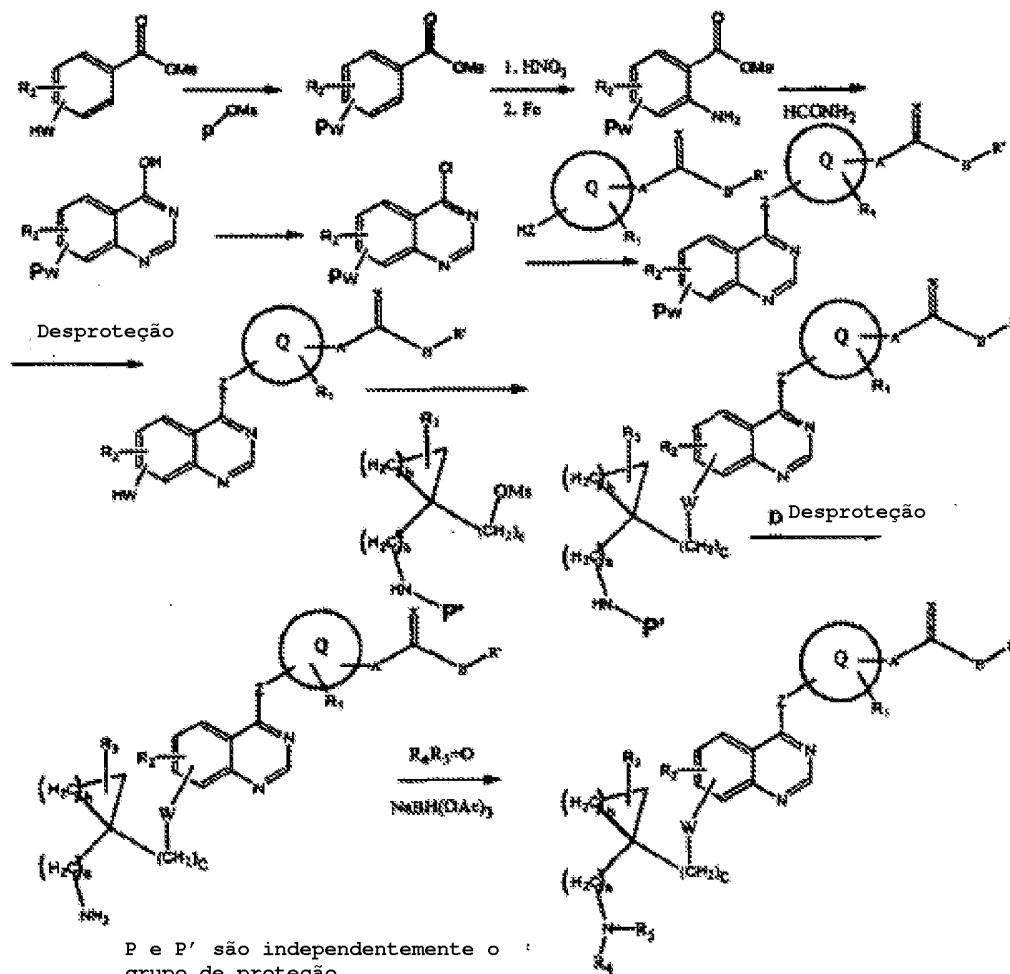
Esquema II



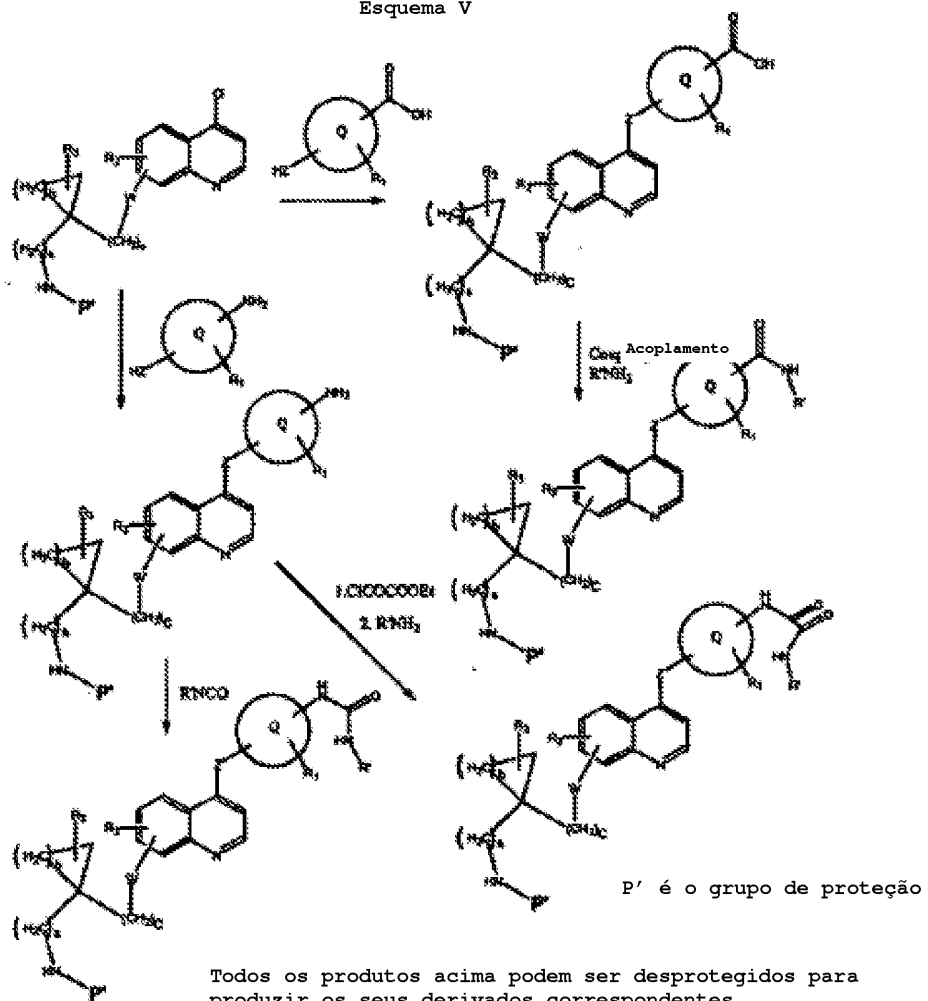
Esquema III

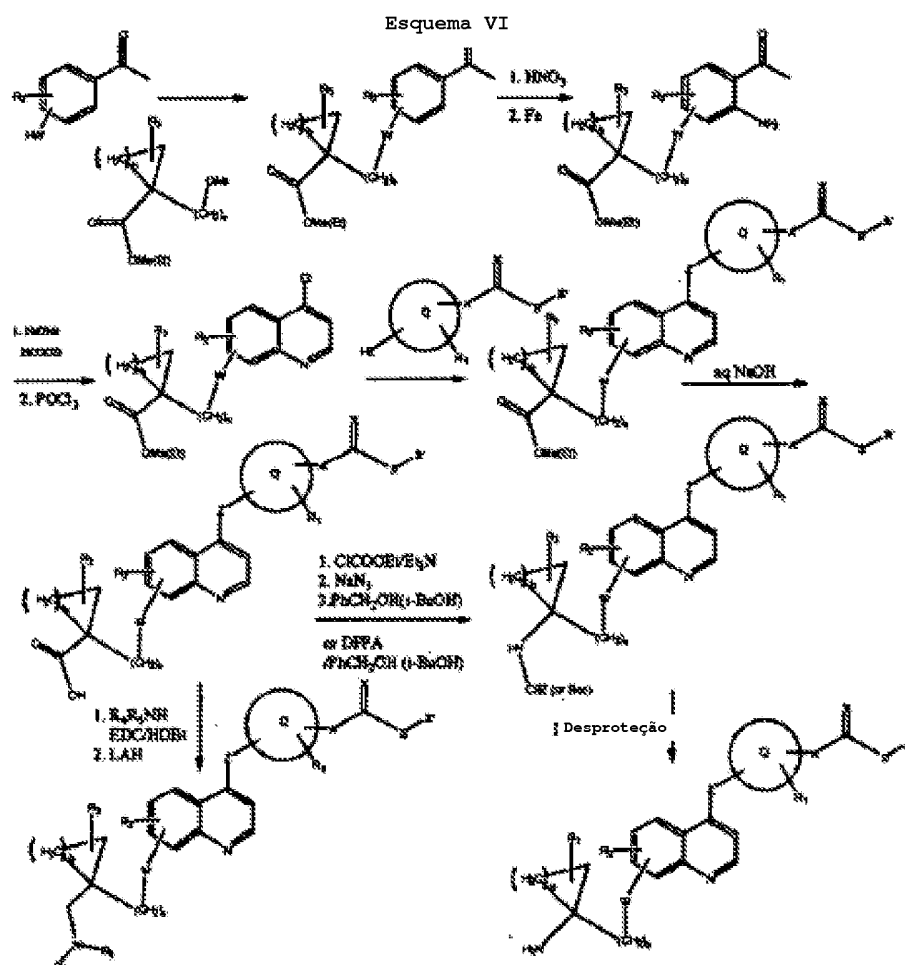


Esquema IV

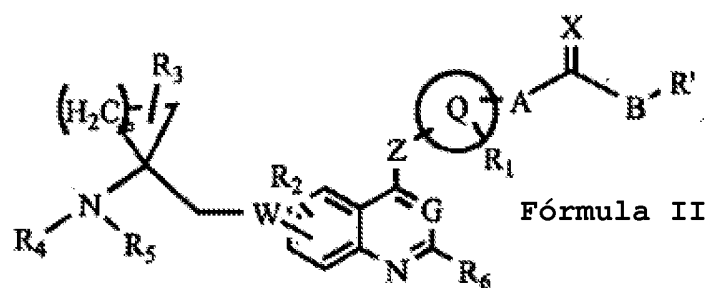


Esquema V





Os esquemas de Fórmula II seguintes, mas não limitados a estes, podem ser preparados de um modo semelhante de acordo com os métodos descritos no Esquema I - Esquema VI.



em que

A é selecionado a partir de ligação direta ou $-N(R')-$;

B é selecionado a partir de ligação direta, $-N(R')-$, $-C(=X)-$ ou $-C(=X)N(R')-$;

X é selecionado a partir de O ou S;

R' é selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, arilo ou heterociclilo;

W e Z são selecionados, cada um, independentemente a partir de O, ou N-R;

G é selecionado a partir de C-R, ou N;

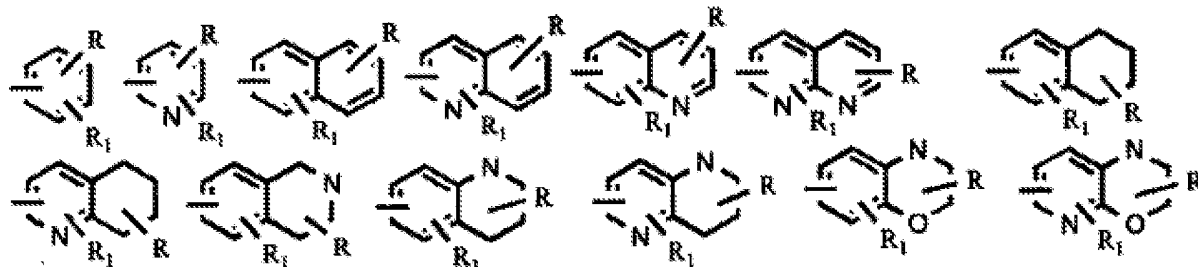
R₁, R₂ e R₃ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior;

R₄ e R₅ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, arilo-OC(=O)-, arilalquilenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, arilo-C(=O)- ou arilalquilenilo inferior-C(=O)-;

R₆ é H ou F;

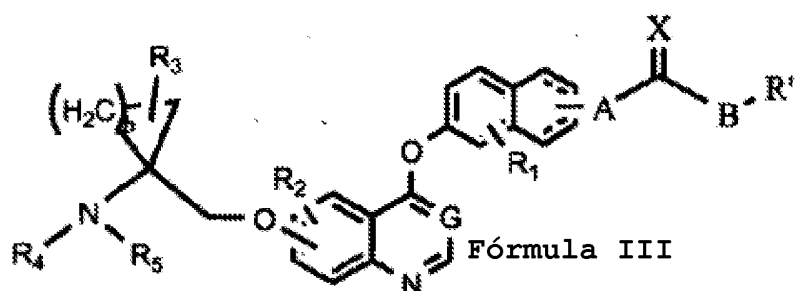
b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3;

o anel Q é selecionado a partir dos seguintes grupos:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os seguintes exemplos de Fórmula III, mas não limitados a estes, podem também ser preparados de um modo semelhante de acordo com os métodos descritos no Esquema I - Esquema VI.



em que

A é selecionado a partir de ligação direta ou $-N(R')$ -;

B é selecionado a partir de $-N(R')$ -, $-C(=X)-$ ou $-C(=X)N(R')$ -;

R' é selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, arilo ou heterociclilo;

X é selecionado a partir de O ou S

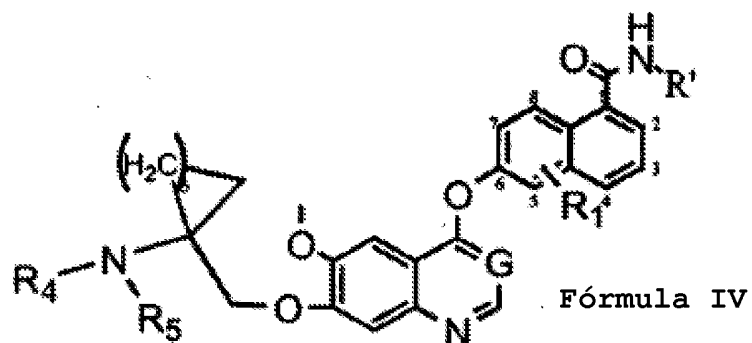
G é selecionado a partir de C-R, ou N;

R₁, R₂ e R₃ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior;

R₄ e R₅ são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxialcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, aril-OC(=O)-, arilalquilenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, arilo-C(=O)- ou arilalquilenilo inferior-C(=O)-;

b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os seguintes exemplos de Fórmula IV, mas não limitados a estes, também podem ser preparados de um modo semelhante de acordo com os métodos descritos no Esquema I - Esquema V.



em que

R₁ é selecionado a partir de H ou 5-F;

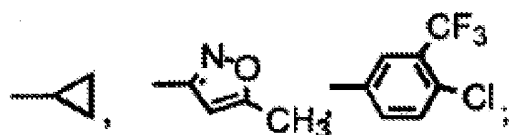
R₄ é H ou CH₃;

R₅ é selecionado a partir de H, CH₃, CH₃CO-, BzlOCO- ou t-BuOCO-;

b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3;

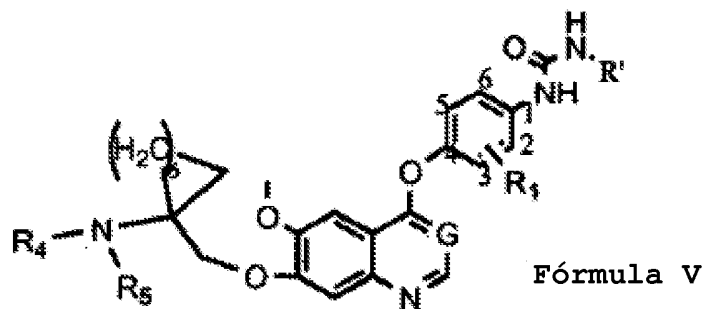
G é CH ou N;

R' é selecionado a partir dos seguintes grupos: H, CH₃,



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os seguintes exemplos de Fórmula V, mas não limitados a estes, também podem ser preparados de um modo semelhante de acordo com os métodos descritos no Esquema I - Esquema VI.



R₁ é selecionado a partir de H, 3-F ou 2-Cl;

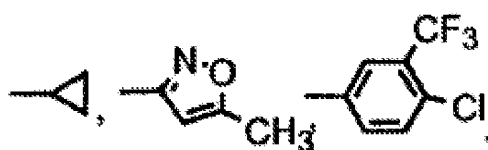
R₄ é H ou CH₃;

R₅ é selecionado a partir de H, CH₃, CH₃CO-, BzlOCO- ou t-BuOCO-;

b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3;

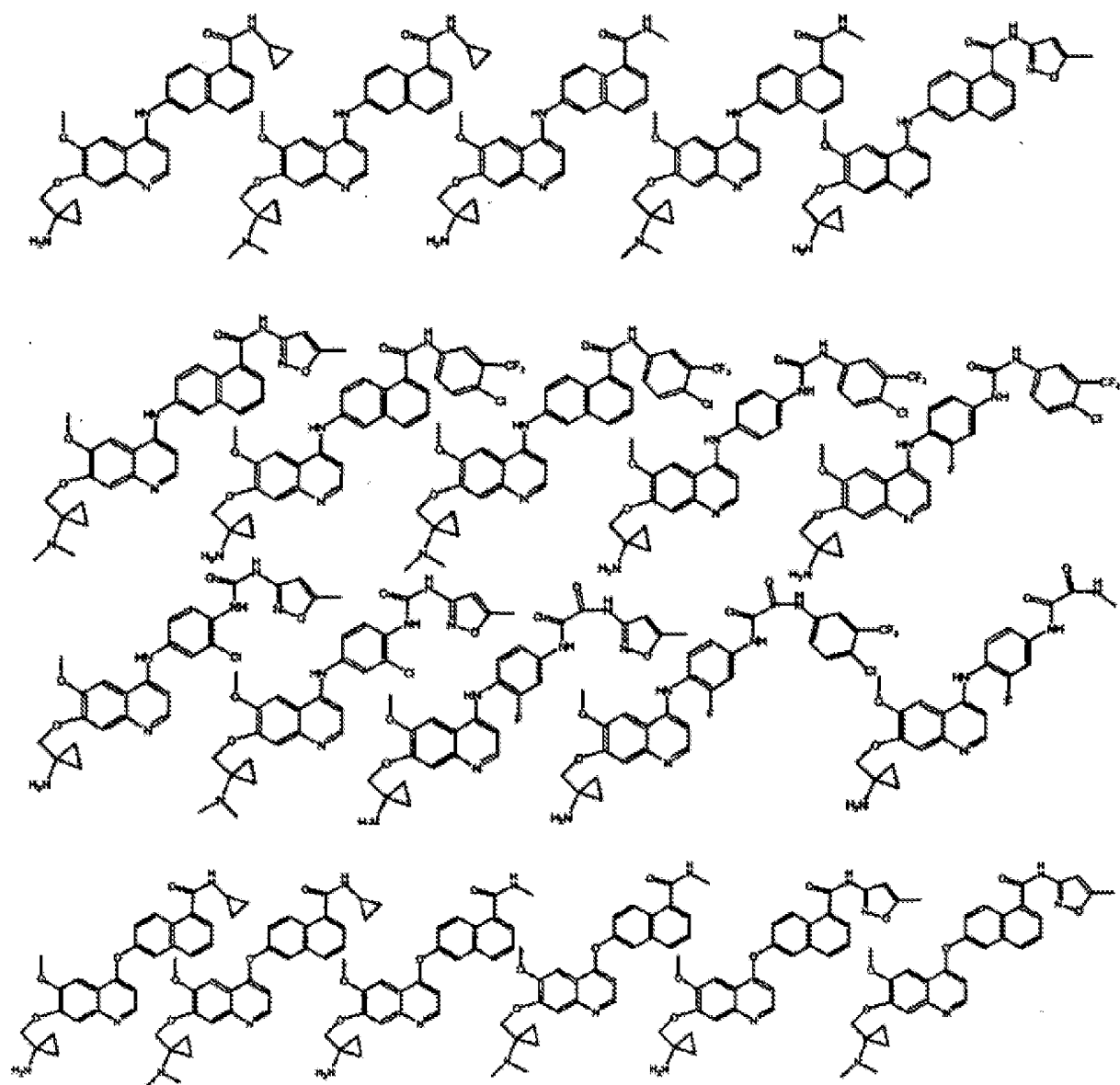
G é CH ou N;

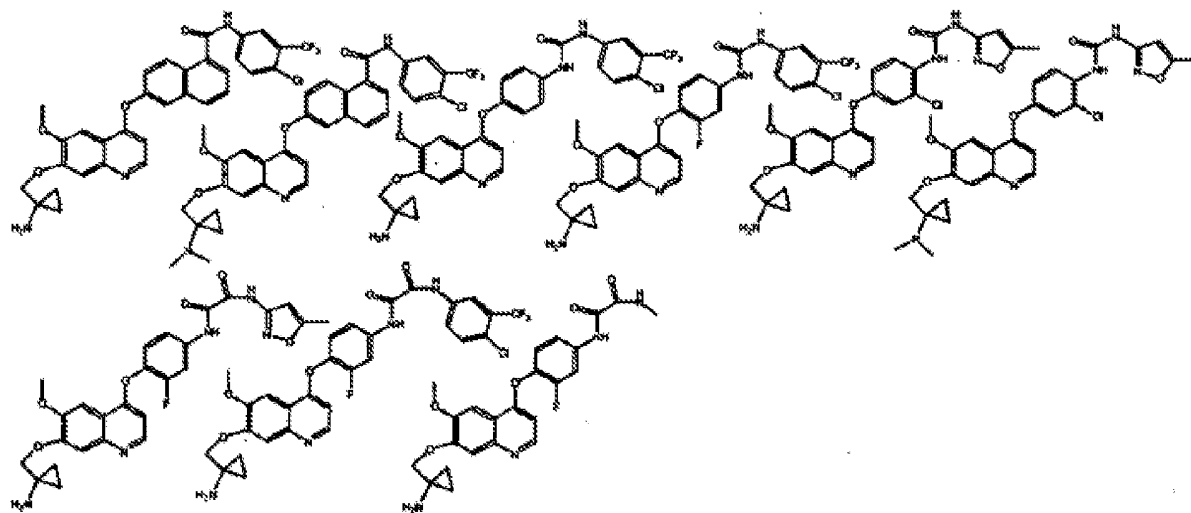
R' é selecionado a partir dos seguintes grupos: H, CH₃,



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os seguintes exemplos, mas não limitados a estes, também podem ser preparados de um modo semelhante de acordo com os métodos descritos no Esquema I - Esquema VI.





ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Nalguns casos, a proteção de certas funcionalidades reativas pode ser necessária para alcançar algumas das transformações acima. Em geral, a necessidade para esses grupos de proteção será aparente para os especialistas na técnica da síntese orgânica assim como as condições necessárias para ligar e remover esses grupos. Os especialistas na técnica reconhecerão que em certos casos será necessário utilizar diferentes solventes ou reagentes para alcançar algumas das transformações acima.

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

Os métodos representativos para preparar intermediários da invenção são apresentados abaixo nos exemplos.

Foram utilizadas as seguintes abreviaturas e outras são todas representações de fórmula química convencional. EtOH: etanol, MeOH: metanol, RT: temperatura ambiente, DMA: *N,N*-dimetilacetamida, DIPEA: diisopropiletilamina, DCM: Dicloro-metano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, DMAP: dimetilaminopiridina, EtOAc: acetato de etilo, BOBt: hidrato de 1-hidroxibenzo-triazole, EDC: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, MsCl: Cloreto de metanossulfonilo, eq: equiva-lente, g: grama, mg: miligrama, ml: mililitro, μ l: microlitro

Exemplo 1

Benzil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi) metil) ciclo-propilcarbamato

Método A:

Foi misturado ácido 6-hidroxi-1-naftóico (1 g) com anidrido acético (5 mL) e ácido sulfúrico (5 gotas). A mistura foi sujeita a refluxo durante 3 horas e arrefecida à RT durante 10 horas depois misturada com água (15 mL). O sólido foi filtrado e lavado com água e MeOH frio para produzir o produto como ácido 6-acetoxi-1-naftóico (900 mg) que foi misturado com EDC (1,5 eq), HOBt (1 eq), MeNH₂-HCl (2,5 eq, cloridrato de metilamina) e DIPEA (2,5 eq) em DCM (25 mL). A reação foi agitada à RT durante a noite e lavada com solução de NaHCO₃, seca. A solução foi evaporada e misturada com 15% de KOH (2 mL) em MeOH (10 mL) posteriormente agitado à RT durante 30 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi ajustado para fraco ácido com HCl a 2N, o sólido foi filtrado e lavado com água duas

vezes e com MeOH frio para produzir 6-Hidroxi-N-metil-1-naftamida (720 mg).

Sujeitou-se a refluxo 7-benziloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol (WO2006108059) (1 g) com POCl₃ (8 mL) durante 3 horas. A reação foi evaporada e dissolvida em DCM (80 mL) que foi lavado com água gelada seguido por solução salina. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada até à secura para produzir um sólido amarelo escuro como 4-cloro-7-benziloxi-6-metoxiquinolona que foi misturado com 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (600 mg), DMAP (1,5 eq) em dioxano (40 mL). A reação foi sujeita a refluxo durante três dias e diluído com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca. A solução foi evaporada e purificada com uma coluna de gel de sílica para produzir 6-(7-(benziloxi)-6-metoxiquinolín-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida (210 mg). Este produto foi misturado com Pd/C (120 mg, 10%), HCONH₄ (210 mg) em EtOH (20 mL). A mistura foi sujeita a refluxo durante 1 hora e evaporada depois misturada com água (2 mL). O sólido foi filtrado e lavado com água duas vezes e MeOH frio como 6-(7-hidroxi-6-metoxiquinolín-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida para o passo seguinte sem posterior purificação.

N-CBZ-amino-1-(hidroximetil) ciclopropano (preparado de um modo semelhante de acordo com *JMC* 31, 2004, 1998) (250 mg) foi dissolvido em DCM (25 mL) com DIPEA (250 mg) e agitado a 0°C durante 15 minutos. À reação foi adicionado MsCl (1,1 eq) e agitado durante 30 minutos. A reação foi lavada com solução de NaHCO₃, água, solução salina e seca com Na₂SO₄. A solução foi evaporada para produzir N-CBZ-amino-1-(metilsulfoniloxi-metil) ciclopropano como um sólido

esbranquiçado. Este sólido foi misturado com 6-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida acima e Cs_2CO_3 (250 mg) em DMA (4 mL). A reação foi aquecida a 100°C durante 10 horas e misturada com EtOAc e água, depois filtrada, posteriormente extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi evaporada e purificada com uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título. Massa: (M + 1), 578

Método B:

Foi misturado 4-cloro-7-benziloxi-6-metoxi-quinolina (3 g) com ácido 6-hidroxi-1-naftóico (2 g) e KOH (2,5 g) em DMSO (11 mL). A mistura foi aquecida a 130°C durante 5 horas e arrefecida à RT. A reação foi então vertida numa solução de água agitada (60 mL) lentamente para produzir um precipitado que foi filtrado para produzir ácido 6-(7-(benziloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftóico (2,8 g). Este produto foi misturado com $\text{MeNH}_2\text{-HCl}$ (2 g), EDC (3.3 g), HOBT (2 g) e DIPEA (4 mL) em DCM (80 mL). A reação foi agitada à RT durante a noite e lavada com solução de NaHCO_3 , seca. A solução foi evaporada e purificada com uma coluna de gel de sílica para produzir 6-(7-(benziloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida. O composto do título foi depois preparado de acordo com os mesmos procedimentos descritos no Método A.

Método C:

Foi misturado dimetil 1,1-ciclopropanodicarboxilato (5 mL) com NaOH (1,4 g) em MeOH (40 mL)/água (4 mL). A mistura de reação foi agitada à RT durante a noite e o solvente foi

evaporado. Foi adicionado ao resíduo éter (50 mL), água (50 mL) e extraído uma vez. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 6N HCl e extraída três vezes com éter, a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, seca e evaporada para produzir ácido 1-(metoxicarbonil) ciclopropanocarboxílico (4 g).

O produto acima foi misturado com DIPEA (1,2 eq) em THF e agitado a 0°C durante 10 minutos, foi adicionado à reação cloroformato de etilo (1 eq) lentamente e depois agitado durante 1,5 horas desde 0°C até à RT. À reação arrefecida a 0°C foi adicionado NaBH₄ (1,5 eq) lentamente seguido por MeOH (2 eq) e foi agitada 2 horas desde 0°C até à RT. A reação foi diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-(hidroximetil) ciclopropanocarboxilato (2,5 g).

O produto acima foi dissolvido em DCM (40 mL) com DIPEA (4 mL) e agitado a 0°C durante 15 minutos. À reação foi adicionado MsCl (1,1 eq) e agitada durante 30 minutos. A reação foi lavada com solução de NaHCO₃, água, solução salina e seca com Na₂SO₄. A solução foi evaporada e misturada com 4-hidroxi-3-metoxi-acetofenona (0,9 eq) e K₂CO₃ (1,5 eq) em DMF (20 mL). A reação foi aquecida a 100°C durante 6 horas e diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca, posteriormente evaporada para produzir metil 1-((4-acetil-2-metoxifenoxi) metil) ciclopropano-carboxilato (1,8 g). Este produto foi dissolvido em ácido acético (5 mL) e agitado à RT, foi adicionado à reação ácido nítrico muito

lentamente (8 mL, 60%) e agitado à RT durante 1 hora. A reação foi vertida para água gelada e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca.

A solução foi evaporada e misturada com pó de ferro (1,5 g) e NH_4Cl (150 mg) em EtOH/ H_2O (80 mL, 9/1). A reação foi sujeita a refluxo durante 3 horas e filtrada através de Celite seguido por evaporação. O resíduo foi misturado com EtOAc/ H_2O e extraído com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-((5-amino-4-acetil-2-metoxifenoxi) metil) - ciclopropano-carboxilato (1 g).

O produto acima foi misturado com NaOMe preparado de fresco (2 eq) em éter de etileno glicol dimetilo (30 mL) e agitado à RT durante 1 hora. À mistura foi adicionado HCOOEt (3 eq), a reação foi agitada à RT durante a noite e neutralizada com HCl a 6N. A reação foi evaporada com sílica gel até à secura e purificada em coluna de gel de sílica com DCM/MeOH como eluente para produzir metil 1-((4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclo-propano carboxilato (600 mg). Este produto foi sujeito a refluxo com POCl_3 (4 mL) durante 3 horas e evaporado, depois dissolvido em DCM. A solução foi lavada com água gelada, seguida por solução salina. a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada para produzir metil 1-((4-cloro-6- metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclopropano carboxilato (500 mg).

O produto acima foi misturado com DMAP (1,5 eq), 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (300 mg) em dioxano (20 mL). A

reação foi sujeita a refluxo durante três dias e diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil) naftalen-2-iloxi) quinolin-7-iloxi) metil)-ciclopropano carboxilato (200 mg). Este produto foi misturado com 15% de NaOH (3 eq) em MeOH (15 mL) e sujeito a refluxo durante 30 minutos. A reação foi evaporada e ajustada a pH=6, depois diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina, seca e evaporada para produzir ácido 1-((6- metoxi-4-(5-(metil-carbamoil) naftalen-2-iloxi) quinolin-7-iloxi) metil) ciclopropanocarboxílico (120 mg).

O produto acima foi misturado com DIPEA (0,3 mL) em acetona (5 mL) a 0°C. À reação foi adicionado lentamente $\text{ClCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (100 l) e foi agitada lentamente durante 2 horas desde 0°C até RT. Foi adicionado NaN_3 (0,2 g)/ H_2O (0,5 mL) à reação e esta foi agitada durante 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc, água e extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina, seca e evaporada sem posterior purificação. O resíduo foi misturado com álcool benzílico (150 l) em tolueno (10 mL) e sujeito a refluxo durante 1,5 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título. Massa: (M + 1), 578

Exemplo 2

Benzil 1-((4-(5-(ciclopropil carbamoil) naftalen-2-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil)-ciclopropilcarbamato

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 1, utilizando ciclopropilamina em vez de cloridrato de metilamina. Massa: (M + 1), 604

Exemplo 3

6-(7-((1-aminociclopropil) metoxi)-6- metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

O produto do Exemplo 1 (100 mg) foi misturado com Pd/C (10%, 40 mg) em EtOH (30 mL) e hidrogenado a 50 psi durante 12 horas. A reação foi filtrada através de Celite e evaporada para produzir o produto do título. Massa: (M + 1), 444

O produto do Exemplo 1 (100 mg) foi misturado com ácido acético (1 mL) e 33% de HBr/ácido acético (0,6 mL). A reação foi agitada à RT durante 1 hora e diluída com EtOAc/H₂O depois basificada com Na₂CO₃. A camada orgânica foi seca, evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título. Massa: (M+1), 444

Exemplo 4

6-(7-((1-(Dimetilaminoxiciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

O produto do Exemplo 3 (60 mg) foi misturado com HCHO (30 1,37% em H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) em DCM (5 mL) e agitado à RT durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título. Massa: (M + 1), 472

Exemplo 5

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-ciclopropil-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 3, começando a partir do composto do Exemplo 2. Massa: (M + 1), 470

Exemplo 6

N-ciclopropil-6-(7-((1-(dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 4, começando a partir do composto do Exemplo 5. Massa: (M + 1), 498

Exemplo 7

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

Foi misturado ácido 6-acetoxi-1-naftóico (200 mg, do Exemplo 1) com DIPEA (1,2 eq) em THF e agitado a 0°C durante 10 minutos, à reação foi adicionado cloroformato de etilo (1

eq) lentamente e depois foi agitado durante 1,5 horas desde 0°C até à RT. À reação foi adicionado DIPEA (1,2 eq) e 3-amino-5-metilisoxazole (1,2 eq), a reação foi agitada à RT durante 12 horas e misturada com EtOAc/H₂O, depois extraída com EtOAc e seca. A solução foi evaporada e misturada com 15% KOH (2 mL) em MeOH (10 mL) depois agitada à RT durante 30 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi ajustado para fracamente ácido com 2N HCl, o sólido foi filtrado e lavado com água duas vezes e MeOH frio para produzir 6-hidroxi-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida (90 mg).

O composto do título foi depois preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 1, Exemplo 3 utilizando 6-hidroxi-N-(5- metil-isoxazol-3-il)-1-naftamida. Massa: (M + 1), 511

Exemplo 8

6-(7-((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 4, começando a partir do composto do Exemplo 7. Massa: (M+1), 539

Exemplo 9

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 7, utilizando 5-amino-3-metilisoxazole em vez de 3-amino-5-metilisoxazole. Massa: (M + 1), 511

Exemplo 10

6-(7-((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 4, começando a partir do composto do Exemplo 9. Massa: (M + 1), 539

Exemplo 11

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 7, utilizando 3-trifluorometil-4-cloroanilina em vez de 3-amino-5-metilisoxazole. Massa: (M + 1), 608

Exemplo 12

N-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-6-(7-((1-(dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-I -naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 4, começando a partir do composto do Exemplo 11. Massa: (M + 1), 636

Exemplo de Referência 13

6-(7((1-(Ciclopropilmetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

O composto do Exemplo 3 (100 mg) foi sujeito a refluxo com ciclopropanocarbaldeído (2 eq) em EtOH (8 mL) durante 4 horas. À reação foi adicionado NaBH₄ (2,2 eq), a reação foi sujeita a refluxo durante 20 minutos e evaporada. O resíduo foi purificado com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título (40 mg). Massa: (M + 1), 498

Exemplo de Referência 14

6-(7-((1-(Ciclopropilmetil) (metil) amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N metil-1-naftamida

O composto do Exemplo 13 (40 mg) foi misturado com HCHO (2 eq, 37% em H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) em DCM (5ml) e agitado à RT durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título (20 mg). Massa: (M + 1), 512

Exemplo de Referência 15

N-ciclopropil-6-(7-((1-(ciclopropilmetilamino) ciclopropil) metoxi) -6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 13, começando a partir do composto do Exemplo 5. Massa: (M + 1), 524

Exemplo de Referência 16

N-ciclopropil-6-(7-((1-((ciclopropilmetil) (metil) amino) ciclo-propil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 14, começando a partir do composto do Exemplo 15. Massa: (M + 1), 538

Exemplo de Referência 17

N(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-6-(7((1-(ciclopropil-metil-amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin- 4-iloxi)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 13, começando a partir do composto do Exemplo 11. Massa: (M + 1), 662

Exemplo de Referência 18

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7-((1-((ciclo-propil-metil) (metil) amino) ciclopropil)-metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 14, começando a partir do composto do Exemplo 17. Massa: (M + 1), 676

Exemplo de Referência 19

6-(7-((1-(Ciclopropilmetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 13, começando a partir do composto do Exemplo 7. Massa: (M + 1), 565

Exemplo de Referência 20

6-(7-((1-((Ciclopropil-metil) (metil) amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 14, começando a partir do composto do Exemplo 19. Massa: (M + 1), 579

Exemplo 21

1-(4-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi) -6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) ureia

Foi misturado metil 1-((4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclopropanecarboxilato (600 mg, do Exemplo 1) com Cs₂CO₃ (2 eq) e 1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (1,2 eq) em acetonitrilo/DMF (20 ml, 1/1). A reação foi aquecida a 60°C durante 1 hora e diluída com EtOAc/H₂O depois extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi seca,

evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-((4-(2-flúor-4-nitro-fenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclopropano-carboxilato (300 mg). Este produto foi misturado com pó de ferro (300 mg) e NH₄Cl (30 mg) em EtOH/H₂O (20 mL, 9/1). A reação foi sujeita a refluxo durante 3 horas e filtrada através de Celite seguida por evaporação. O resíduo foi misturado com EtOAc/H₂O e extraído com EtOAc três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca. A solução foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-((4-(2-flúor-4-amino-fenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclopropanocarboxilato (150 mg).

O produto acima foi misturado com DIPEA (1,5 eq) em DCM (10 mL) e arrefecido a 0°C. À reação foi adicionado trifosgene (0,5 eq) e agitado durante 1 hora a 0°C. À reação foi então adicionado DIPEA (1,5 eq) e 3-trifluorometil-4-cloroanilina (1,1 eq), posteriormente agitado à RT durante 4 horas e evaporada. Foi purificado com coluna de gel de sílica para produzir metil 1-((4-(4-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) ureído)-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil) ciclo-propano-carboxilato.

O composto do título foi então preparado de um modo semelhante ao Método C no Exemplo 1, começando a partir do produto acima. Massa: (M + 1), 591

Exemplo 22

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil) fenil)-3-(4-(7-((1-(dimetil-amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil) ureia

O composto do Exemplo 21 (40 mg) foi misturado com HCHO (2 eq, 37% em H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) em DCM (5 mL) e agitado à RT durante 3 horas. A reação foi evaporada e purificada com coluna de gel de sílica para produzir o produto do título (15 mg). Massa: (M + 1), 619

Exemplo 23

1-(4-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 21, utilizando 3-amino-5-metilisoxazole em vez de 3-trifluorometil-4-cloroanilina. Massa: (M + 1), 494

Exemplo 24

1-(4-(7-((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il) ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 22, começando a partir do composto do Exemplo 23. Massa: (M + 1), 522

Exemplo 25

1-(4-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi) -2-clorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)
 ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 21, utilizando 1-flúor-3-cloro-4-nitrobenzeno em vez de 1,2-diflúor-4-nitrobenzeno. Massa: (M + 1), 607

Exemplo 26

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil) fenil)-3-(2-cloro-4-(7-((1-
 (dimetil-amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin- 4-
 iloxi) fenil) ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 22, começando a partir do composto do Exemplo 25. Massa: (M + 1), 635

Exemplo 27

1-(4-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi)- 2-clorofenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il) ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 25, utilizando 3-amino-5-metilisoxazole em vez de 3-trifluorometil-4-cloroanilina. Massa: (M + 1), 510

Exemplo 28

1-(2-Cloro-4-(7-((1-(dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi) fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il) ureia

O composto do título foi preparado através de um modo semelhante ao Exemplo 22, começando a partir do composto do Exemplo 27. Massa: (M + 1), 538

Exemplos de Formação de Sal:

Um composto selecionado a partir de Exemplo 3-28 (100 mg) foi misturado com EtOAc (1 mL) e a solução foi adicionada uma solução de HCl/Éter a 2N (0,5 mL). A solução foi evaporada para produzir um sólido esbranquiçado como o seu sal de HCl.

Os outros sais farmacêuticos aceitáveis, tal como ácido bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico; ou sal de ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzóico, p-toluenossulfônico, metanossulfônico, naftaleno-sulfônico pode ser preparado de um modo semelhante. Pode ser realizado a temperaturas mais elevadas com EtOH, MeOH ou isopropanol assim como com outros solventes farmacêuticos aceitáveis.

Exemplos de Formulação:

Os seguintes são os exemplos das formulações e estes são puramente ilustrativos e de modo algum devem ser interpretados como restritivos.

Exemplo de Formulação 1:

Cada cápsula contém:

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

Exemplo de Formulação 2:

Uma solução contém:

Composto do Exemplo 20 (ou exemplo 24, ou exemplo 25, ou exemplo 27, ou exemplo 28)	1 a 10 g
Ácido acético ou hidróxido de sódio	0,5 a 1 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
Água purificada	<u>88,9 até 98,4 g</u>
	100,0 g

Exemplo de Formulação 3:

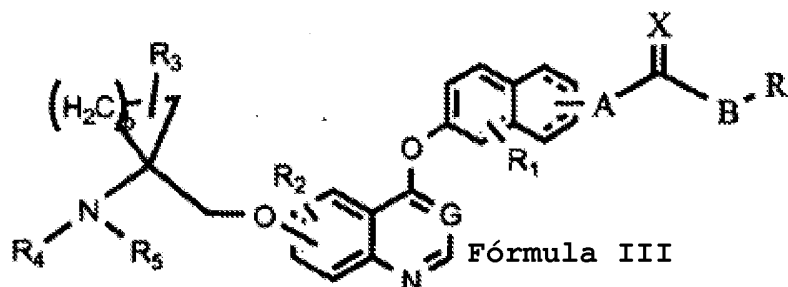
Um pó para misturar com ração contém:

Composto do Exemplo 20 (ou exemplo 24, ou exemplo 25, ou exemplo 27, ou exemplo 28)	1 a 10 g
Amido de milho	98,5 até 89,5 g
Ácido silícico anidro leve	<u>0,5 g</u>
	100,0 g

Lisboa, 25 de Junho de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula III



em que

A é selecionado a partir de ligação direta ou $-N(R')$ -;

B é selecionado a partir de $-N(R')$ -, $-C(=X)-$ ou $-C(=X)N(R')$ -;

R' é selecionado a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo C1-C6, alquilo C1-C6, arilo ou heterociclilo;

X é selecionado a partir de O ou S

G é CH ou N;

R_1 , R_2 e R_3 são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo C1-C6, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxilo C1-C6;

R_4 e R_5 são selecionados, cada um, independentemente a partir de H, halogénio, halogeno-alquilo C1-C6, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxilo C1-C6, alcoxialquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, alquilo C1-C6 -

OC(=O)-, aril-OC(=O)-, arilalquilenilo C1-C6 -OC(=O)-, alquilo C1-C6 -C(=O)-, aril-C(=O)- ou arilalquenilo C1-C6 -C(=O)-;

b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3;

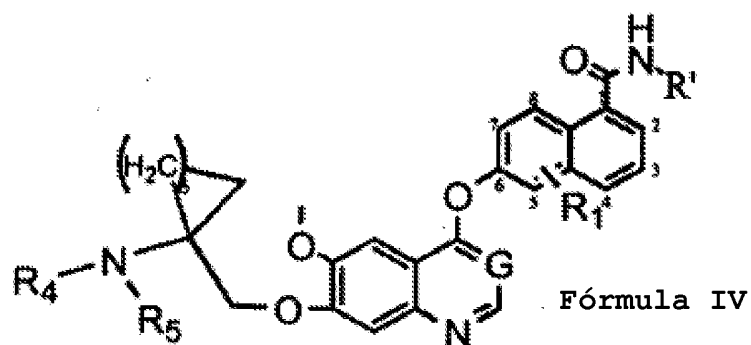
e em que:

o termo "arilo" indica um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático através da remoção de um hidrogénio e é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes, selecionados a partir de halogénio, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciano, alquilciano inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, carboxilo, carboxialquilo, amino, carbamoílo, cabamato, ureído, mercapto, sulfo, alquilsulfinilo inferior, alcanossulfonilo inferior, sulfonamida; arilo inclui um anel aromático fundido com um anel alifático;

o termo "heterociclilo" indica anéis não aromáticos, simples e fundidos contendo até quatro heteroátomos em cada anel, cada um dos quais selecionado independentemente a partir de O, N e S, e cujos anéis, podem ser não substituídos ou substituídos independentemente através de, por exemplo, até três substituintes; cada anel heterocíclico possui desde 4 até 7, de um modo preferido 5 ou 6, átomos em anel; um sistema de anel heterocíclico fundido inclui anéis carbocíclicos e apenas um anel heterocíclico que pode ser parcialmente saturado ou saturado; os anéis heterocíclicos e heterocíclicos podem ser opcionalmente

substituídos e substituintes selecionados a partir do grupo definido acima como substituintes para arilo; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, representado pela Fórmula IV



em que

R_1 é selecionado a partir de H ou 5-F;

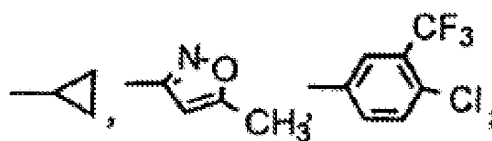
R_4 é H ou CH_3 ;

R_5 é selecionado a partir de H, CH_3 , CH_3CO- , $BzLOCO-$ ou $t-BuOCO-$;

b é selecionado a partir de 1, 2 ou 3;

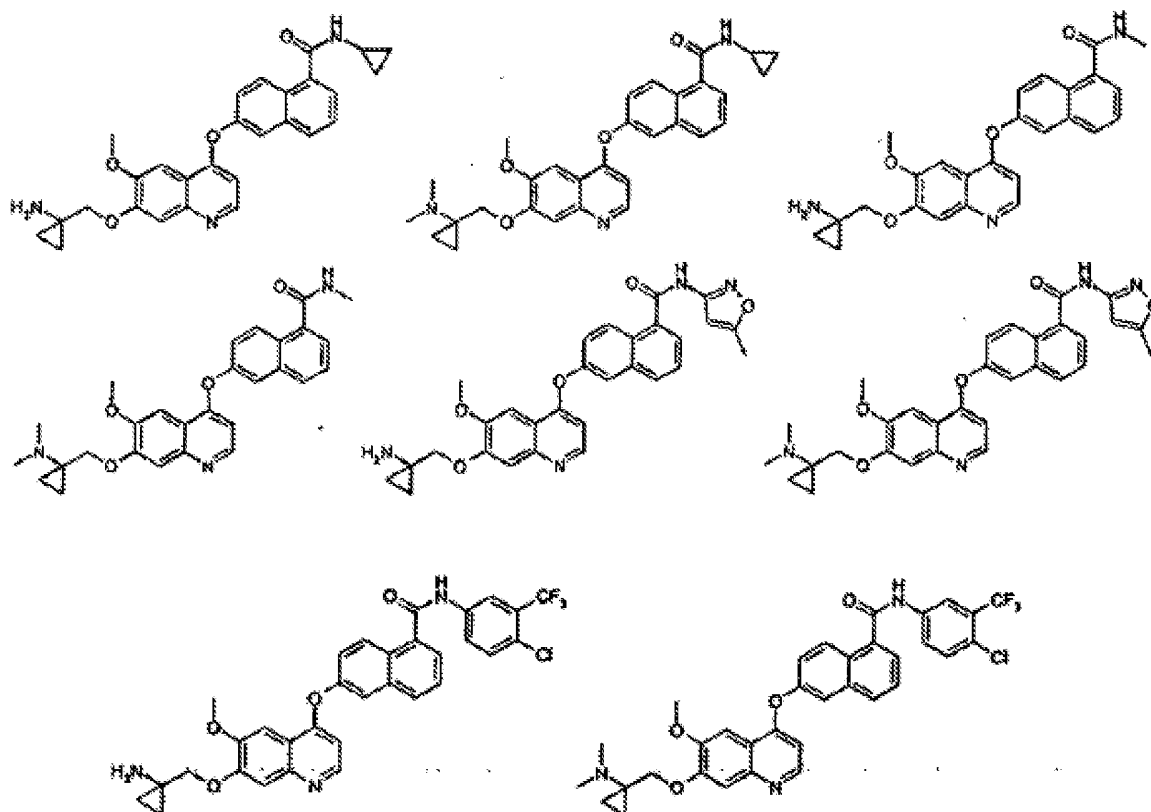
G é CH ou N;

R_1 é selecionado a partir dos seguintes grupos: H, CH_3 ,



ou um seu sal farmacêticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é selecionado a partir do grupo que consiste em:



ou seus sais farmacêticamente aceitáveis.

4. Composto de acordo a reivindicação 1 que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Benzil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil) naftalen-2-iloxi) quinolin-7-iloxi) metil)ciclo-propilcarbamato
 Benzil 1-((4-(5-(ciclopropilcarbamoil) naftalen-2-il-oxi) -6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil)-ciclopropil-carbamato

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi)-N-metil-1-naftamida

6-(7-((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-
 quinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6- metoxiquinolin-4-
 iloxi)-N-ciclopropil-1-naftamida

N-ciclopropil-6-(7-((1-(dimetil-amino) ciclopropil)
 metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

6-(7-((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-
 quinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

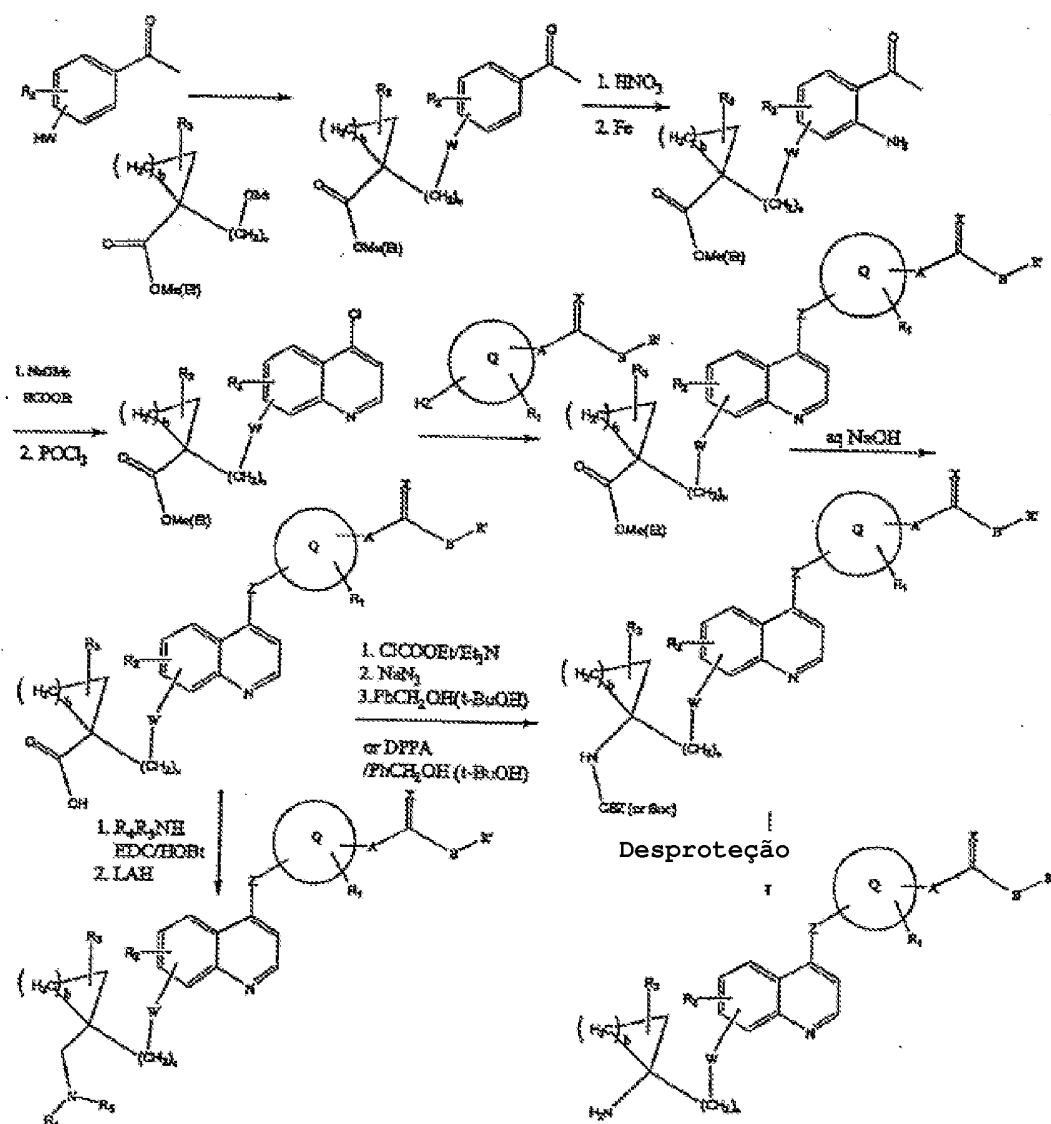
6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida

6-(7-(((1-(Dimetilamino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-
 quinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida

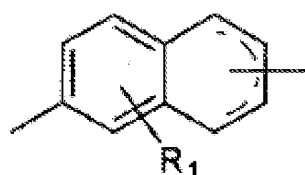
6-(7-((1-Aminociclopropil) metoxi)-6-metoxiquinolin-4-
 iloxi) -N- (4-cloro -3- (trifluoro-metil) - fenil)-1-
 naftamida

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7-((1-(dimetil-
 amino) ciclopropil) metoxi)-6-metoxi-quinolin-4- iloxi) -
 1-naftamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Método de produção de um composto da reivindicação 1,
 através da utilização de processos químicos:



em que R_1 , R_2 , R_3 , R' , A , B , X , e b são como definidos na reivindicação 1, Z e W são 0, c é 1 e Q é o seguinte grupo:



6. Composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 4 ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto, ou um hidrato ou solvato do composto e um transportador farmacêuticamente aceitável.

7. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-4, para utilização no tratamento do cancro.

8. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-4, para utilização no tratamento de angiogénese.

Lisboa, 25 de Junho de 2013