

**Ilma. Sra. Pregoeira do Setor de Licitações da Prefeitura Municipal de Agudos, Estado de São Paulo**

**Pregão Eletrônico nº 68/2024**

**Edital nº 88/2024**

**Processo nº 099/2024**

**CM Hospitalar S/A - CNPJ 12.420.164/0001-57 - Insc. Est. Nº 582557602113 - Insc. Mun. 20000696 -**

**Endereço: AV. LUIZ MAGGIONI, 2727 - DISTRITO EMPRESARIAL - RIBEIRAO PRETO/SP - CEP**

**14072055**, por seu representante devidamente constituído, vem, tempestiva e respeitosamente, nos autos do Pregão Eletrônico nº 68/2024 promovido pela I. Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Agudos, Estado de São Paulo (“Secretaria”), apresentar suas razões de

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

**Ribeirão Preto - SP**

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**São Paulo - SP**

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Londrina - PR**

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Brasília - DF**

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Recife - PE**

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Catalão - GO**

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**RECURSO****ADMINISTRATIVO**

contra a r. decisão do I. Pregoeiro que decretou a CLASSIFICAÇÃO e a HABILITAÇÃO, e subsequente declaração como vencedora do Lote 45 do PE nº 68/2024 a empresa **AIRMED LTDA.** ("AIRMED"), pelos fatos e fundamentos a seguir expostos.

**I. TEMPESTIVIDADE**

1 O prazo de 3 (três) dias úteis para apresentação destas razões de recurso administrativo teve início em 06.09.2024, com encerramento em 10.09.2024, sendo, portanto, tempestivas.

**II. BREVE SÍNTESE DOS FATOS**

2 O PE nº 68/2024 tem por objeto o Registro de Preços para eventual aquisição de 720 (setecentos e vinte) comprimidos do medicamento **Esilato de Nintedanibe, 150 mg**, indicado no **Lote 45**.

3 Pela MAFRA foram tempestivamente solicitados esclarecimentos acerca das indicações que seriam atendidas por referida compra, tendo sido informado que a aquisição se dará para tratamento de pacientes portadores de **Fibrose Pulmonar Idiopática**.

30/08/2024, 12:23



Prefeitura de Agudos | 1Doc

**Proc. Administrativo 2.431/2024**De: **Gabriela Contieri Domingues** Setor: **SS-AS - Almoxarifado da Saúde**Despacho: **15- 2.431/2024**Assunto: **ABERTURA DE PROCESSO LICITATÓRIO - MEDICAMENTOS DE LIMINARES JUDICIAIS**

Agudos/SP, 28 de Agosto de 2024

**Despacho 12**

Com relação aos questionamento abaixo, oriento:

**QUESTIONAMENTOS:**

1 - Considerando que o produto da Boehringer Ingelheim possui 4 (quatro) indicações aprovadas pela ANVISA, solicitamos informar se a compra se destina ao tratamento de pacientes portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e, se possível, informar o percentual destinado a esta indicação.

**Sim, a paciente é Portadora de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e a quantidade solicitada é para o registro de preço do medicamento, a fim de atender apenas a esta paciente, (100% destinada a esta indicação).**

2 - Referente ao Item 25, edital solicita: GALANTAMINA 24MG - COMPRIMIDOS. Aceitaria apresentação em CÁPSULAS?

**Sim, aceito a apresentação em cápsulas.**

3 - Referente ao Item 48, edital solicita: PREGABALINA 75MG - COMPRIMIDOS. Aceitaria apresentação em CÁPSULAS?

**Sim, aceito a apresentação em cápsulas.**

—  
Gabriela Contieri Domingues de Lima  
Farmacêutica - CRF 65143-9

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)**Ribeirão Preto - SP**

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**São Paulo - SP**

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Londrina - PR**

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Brasília - DF**

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Recife - PE**

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Catalão - GO**

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

4 A disputa pelo Lote 45 na sessão pública contou com a participação da MAFRA e da concorrente AIRMED.

5 A distribuidora AIRMED para fornecimento do produto Nidhi, fabricado pela Sun Pharma, apresentou o preço de R\$ 200,00 (duzentos reais) por cápsula e foi declarada vencedora.

6 É contra essa decisão que se insurge a recorrente MAFRA pelas razões a seguir.

### III. RAZÕES PARA REFORMA DO RESULTADO DO PE nº 68/2024

7 A patente PI0519370-2 confere, até 21.12.2025 (data de expiração), proteção para medicamento contendo *esilato de nintedanibe*, que pode ser usado no tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Tal fato, por si só, já deveria ser suficiente para que a Recorrida se abstivesse de participar de pregões em que os pacientes atendidos fossem portadores desta doença (ainda que em parte).

8 A Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., na condição de subsidiária da titular da patente PI0519370-2, tem a garantia constitucional de explorar, com exclusividade, medicamento contendo *esilato de nintedanibe* para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (art. 5º, XXIX, da CRFB/1988) e o direito de “*impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos (...) produto obtido diretamente por processo patentado*” (art. 42 da Lei da Propriedade Industrial – LPI).

9 A Sun Farmacêutica (e seus distribuidores) está proibida de fabricar e comercializar medicamento contendo *esilato de nintedanibe* para ser usado no tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática por força de decisão da Desembargadora Maria Helena Pinto Machado (apelação cível nº 0875986-16.2023.8.19.0001), que ratificou decisão do Ministro João Otávio de Noronha do STJ (conflito de competência nº 198259/SP). Vejamos.

10 O juízo da 1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital proferiu sentença de procedência tanto para confirmar a antecipação de tutela anteriormente deferida quanto para condenar a Sun Pharma e Ranbaxy a se absterem de explorar medicamento genérico e/ou similar contendo *esilato de nintedanibe* que pode ser usado no tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática, inclusive participar de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

#### Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### São Paulo - SP

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Brasília - DF

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

da patente PI0519370-2 que

expirará em 21.12.2025:

Por tais fundamentos, JULGO PROCEDENTE EM PARTE O PEDIDO para confirmar a antecipação de tutela anteriormente deferida, condenando as rés, solidariamente, ao pagamento de indenização pelos lucros cessantes sofridos pela autora decorrentes da infração da patente PI0519370-2, cujo *quantum* deverá ser apurado em liquidação de sentença por arbitramento e pelo critério mais benéfico à autora dentre os estabelecidos no art. 210 da Lei da Propriedade Industrial, acrescidos de correção monetária a contar do ajuizamento desta demanda e de juros de mora de 1% ao mês a partir da citação, condenando-as ainda a se absterem de explorar – isto é, de comercializar, fabricar, usar, oferecer à venda, exportar, importar ou manter em estoque – medicamento genérico e/ou similar contendo esilato de nintedanibe que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente PI0519370-2 que expirará em 21/12/2025.

11 A 16ª Câmara de Direito Privado do TJRJ anulou a dita sentença tão somente para suspender o feito até o julgamento definitivo da ação de nulidade contra a dita patente, ou seja, por suposta prejudicialidade externa. Sobre esse ponto, a Boehringer opôs embargos de declaração.

12 Dita Câmara **expressamente manteve os efeitos da decisão de deferimento da tutela provisória de urgência:**

Dessa forma, considerando que o argumento da defesa das rés na presente demanda é o mesmo argumento utilizado na ação de nulidade da patente, no sentido da ausência de novidade e atividade inventiva, bem como que a procedência da ação que tramita perante a Justiça Federal opera efeitos *ex tunc*, impõe-se o acolhimento do apelo para anular a sentença e determinar a suspensão do feito até o julgamento definitivo da ação de nulidade de patente, mantidos os efeitos da decisão que deferiu a tutela provisória de urgência.

13 A tutela provisória de urgência é aquela concedida pelo juízo da 1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital e pontualmente ajustada pelo Ministro JOÃO OTÁVIO DE NORONHA do STJ nos autos do conflito de competência nº 198259 e ratificada pela desembargadora Dra. MARIA HELENA PINTO MACHADO, relatora do agravo de instrumento nº 0047276-22.2023.8.19.0000. Eis o conteúdo da dita tutela:

**Assim, defiro parcialmente a tutela de urgência para que as rés cessem, no prazo de 10 (dez) dias contados da intimação desta decisão, a fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente PI0519370-2 que expirará em 21/12/2025, sob pena de multa diária de R\$ 50.000,00 (cinquenta mil reais), indeferindo o requerimento de recolhimento dos medicamentos genéricos contendo esilato de nintedanibe que já foram comercializados, sendo que a patente**

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

#### Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### São Paulo - SP

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Brasília - DF

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.**

14 Além disso, em respeito aos princípios da boa-fé e transparência, a MAFRA informa que, perante a Justiça Federal do Rio de Janeiro, tramita ação proposta pela Sun Farmacêutica buscando a nulidade da aludida patente (processo nº 5066657-58.2023.4.02.5101).

15 Nos autos dessa ação, vale mencionar que: (i) o juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro indeferiu o pedido de tutela de urgência para suspender os efeitos da referida patente, sem que a Sun Farmacêutica tenha interposto agravo de instrumento contra essa decisão; e (ii) o Instituto Nacional da Propriedade Industrial, de forma isenta e bem fundamentada, refutou integralmente as equivocadas alegações de nulidade e, ato contínuo, confirmou a validade da patente PI0519370-2.

16 De se destacar, ainda, que a **bula do medicamento Nidhi não prevê indicação para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática**, de modo que a sua dispensação não apenas representaria risco real aos médicos e pacientes envolvidos por não apresentar qualquer informação de segurança a respeito, mas também **representa violação ao princípio da vinculação ao instrumento convocatório, já que nos esclarecimentos prestados há referência a esta indicação**. Vejamos o que mencionam as bulas de Nidhi e OFEV a respeito:

Bula OFEV:

**Ofev<sup>®</sup>**  
esilato de nintedanibe

**APRESENTAÇÕES**

Cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

OFEV 100 mg: cada cápsula contém 100 mg de nintedanibe, correspondentes a 120,4 mg de esilato de nintedanibe.

OFEV 150 mg: cada cápsula contém 150 mg de nintedanibe, correspondentes a 180,6 mg de esilato de nintedanibe.

Cada cápsula contém os excipientes: triglicerídeos de cadeia média, glicerídeos semissintéticos, lecitina de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e tinta preta.

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

OFEV é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática, para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (conhecida como esclerodermia) e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.

OFEV também é indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático (que tenha se espalhado para outros órgãos do corpo) ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma (tumor maligno que se origina em tecido glandular), após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

**Ribeirão Preto - SP**

Av. Luiz Maggioni, 2727

D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali

CEP: 14072-055

Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401

[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**São Paulo - SP**

Rua Cerro Corá, 2064

Alto da Lapa

CEP: 05061-400

Tel: (11) 3026-9401

[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Londrina - PR**

Av. Tiradentes, 6640

Módulo 5 - Jardim Rosicler

CEP: 86072-000

Tel: (43) 3315-9401

[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Brasília - DF**

Polo de Desenv. JK Trecho 01

Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria

CEP: 72549-550

Tel: (61) 2104-3400

[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Recife - PE**

Av. Agamenon Magalhães, 4779

C. Emp. Isaac Newton Sala 702

Ilha do Leite CEP: 50070-160

Tel: (81) 3771-0990

[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Catalão - GO**

EX 3, SN / Q 9A

Módulo 26 a 30 - DIMIC

CEP: 75709-685

Tel: (64) 3221-0508

[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

Bula Nidhi:

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Nidhi** é indicado para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (conhecida como esclerodermia) e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, **com exceção da fibrose pulmonar idiopática.**

**Nidhi** também é indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático (que tenha se espalhado para outros órgãos do corpo) ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma (tumor maligno que se origina em tecido glandular), após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

17 Ora, se o Edital, por meio dos esclarecimentos apresentados pela I. Pregoeira, prevê a aquisição de Nintedanibe também para tratamento de FPI, resta claro que **Nidhi não se presta ao atendimento do instrumento convocatório.**

18 A dispensação de Nidhi, para tratamento de doença para a qual não há indicação prevista em bula, representaria violação a normas técnicas e documentos sanitários, bem como representaria desconfiança e insegurança aos pacientes – em nítida ameaça à adesão ao tratamento para enfermidade tão séria.

19 Como se vê, a pretensão da AIRMED de suprir a demanda desta Secretaria esbarra em contexto judicial que lhe é amplamente desfavorável. Por esse motivo, **a proposta comercial apresentada pela AIRMED é absolutamente inexequível.** A patente da Boehringer é válida e eficaz para impedir que terceiros forneçam medicamento a esta Secretaria contendo *esilato de nintedanibe* que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, o que, por si só, inviabiliza que a AIRMED atenda o objeto da licitação (seja por representar manifesta infração de patente, seja por caracterizar violação às ordens judiciais que inviabilizam o fornecimento do medicamento fabricado pela empresa Sun Farmacêutica e pela própria AIRMED).

20 Esse fato compromete a *seriedade* e a *firmeza* da oferta da AIRMED, requisitos tidos pela lei e pela doutrina como imprescindíveis para classificação das propostas de preço submetidas em certames públicos.

21 Segundo leciona Celso Antônio Bandeira de Mello: “**proposta séria é aquela feita não só com o intuito mas também com a possibilidade de ser mantida e cumprida**” ao passo que “**proposta**

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

#### Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### São Paulo - SP

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Brasília - DF

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

*firme* é aquela feita sem reservas, quais as de cláusula condicional ou resolutivo” (BANDEIRA DE MELLO, Celso Antônio. Curso de Direito Administrativo. 32ª Edição.2015. São Paulo: Malheiros. pp. 615-616).

22 No entender deste doutrinador “as propostas que desatendam a estes requisitos devem ser liminarmente desclassificadas. **Ficam excluídas da disputa e a Administração não pode entrar no mérito da conveniência que teriam.**” (BANDEIRA DE MELLO, Celso Antônio. Curso de Direito Administrativo. 32ª Edição.2015. São Paulo: Malheiros. p. 617).

23 Com efeito, a proposta submetida pela AIRMED carece de *seriedade* e *firmeza*, na medida em que sua eventual execução violaria patente de titularidade da Boehringer e, mais importante, descumpriria as determinações da sentença proferida pelo Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, seja (i) por aplicação direta da sentença, que proíbe os distribuidores da Sun Farmacêutica de comercializarem o *Nidhi* para FPI, seja (ii) por aplicação indireta da sentença, já que, proibida de comercializar o *Nidhi* para FPI, a Sun Farmacêutica não poderá fornecer à AIRMED os produtos necessários ao atendimento da futura ARP.

24 Vale frisar: ao proibir a exploração econômica do *Nidhi* para FPI até 21.12.2025, a sentença proferida pelo Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, a um só tempo, impede (i) a Sun Farmacêutica de abastecer a AIRMED com os quantitativos de produto previstos neste certame, e (ii) a AIRMED de fornecer os quantitativos do produto demandados no cumprimento da futura ARP.

25 Num ou noutro caso, portanto, **a proposta submetida pela AIRMED não poderá ser cumprida e levará necessariamente ao inadimplemento da ARP**, com conseqüente risco de desabastecimento do sistema público, em prejuízo aos pacientes do Município de Eloá. Assim sendo, a conclusão natural é de que **o fornecimento do produto ofertado pela AIRMED, em atendimento à futura ARP, encontra-se inviabilizado.**

26 Ante o exposto, de rigor a reforma da r. decisão recorrida para desclassificar a proposta ofertada pela AIRMED.

### (i) Violação aos princípios da seleção da proposta mais vantajosa, eficiência e legalidade

27 Mais do que implicar o simples descumprimento de requisitos intrínsecos da proposta, se mantida sua aceitação, a proposta da AIRMED pode violar princípios basilares que norteiam as licitações e a própria atuação da Administração Pública, em prejuízo ao interesse público visado por referida

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

#### Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### São Paulo - SP

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Brasília - DF

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

contratação.

28 Por se tratar de proposta inexequível, a proposta da AIRMED sujeita a esta I. Secretaria ao risco inaceitável de ver uma futura execução contratual frustrada, sendo obrigado a organizar novo processo de contratação.

29 Portanto, fica claro que a declaração da AIRMED como vencedora não reflete, *in concreto*, a seleção da proposta mais vantajosa para a Administração Pública, bem ao contrário do demandado pelo artigo 3º, *caput* da Lei nº 8.666/1993, *in verbis*:

Art. 3º A licitação destina-se a garantir a observância do princípio constitucional da isonomia, a seleção da proposta mais vantajosa para a administração e a promoção do desenvolvimento nacional sustentável e será processada e julgada em estrita conformidade com os princípios básicos da legalidade, da impessoalidade, da moralidade, da igualdade, da publicidade, da probidade administrativa, da vinculação ao instrumento convocatório, do julgamento objetivo e dos que lhes são correlatos.

30 A manutenção deste resultado, portanto, fatalmente desafia o princípio da eficiência administrativa estabelecido pelo artigo 37, *caput* da CF que obriga a Administração Pública a sempre buscar a solução que melhor atende ao interesse público visado pela sua atuação, dentre aquelas disponíveis.

31 **Adicionalmente, considerando a decisão judicial anteriormente mencionada, evidente que, ao aceitar a proposta da AIRMED, este órgão violaria o princípio da legalidade (artigo 37, *caput* da CF e artigo 3º, *caput* da Lei nº 8.666/1993) já que a adjudicação do objeto à AIRMED chancelaria conduta vedada pelos artigos 42 e 184, inciso I da Lei nº 9.279/1996.**

32 **Importante também trazer ao conhecimento de Vossas Senhorias decisão proferida pela Prefeitura Municipal do Guarujá que, em caso análogo, decidiu o seguinte:**

**“Conforme decidido pela área técnica, constante nos autos do processo administrativo: Após análise do recurso administrativo apresentado pela empresa Portal Ltda., relativo ao Pregão Eletrônico nº 90020/2024, para aquisição de medicamentos contendo Esilato de Nintedanibe, concluo que não há razões para modificar a decisão anterior que desclassificou a referida empresa e declarou a Futura Comércio de Produtos Médicos e Hospitalares**

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

**Ribeirão Preto - SP**

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**São Paulo - SP**

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Londrina - PR**

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

**Brasília - DF**

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Recife - PE**

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

**Catalão - GO**

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)



**Ltda. como vencedora do certame. A decisão de desclassificação da Portal foi fundamentada em critérios técnicos e jurídicos sólidos. Primeiramente, o edital estabeleceu que o medicamento deveria ser utilizado no tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), conforme a necessidade do município em atender ordens judiciais. A empresa Futura atendeu a essa exigência, oferecendo um medicamento registrado e aprovado para esse fim específico. Em contrapartida, a Portal apresentou um medicamento cuja bula não inclui a indicação para FPI, o que vai de encontro às exigências do que é pertinente para o município e coloca em risco a segurança dos pacientes. Além disso, o medicamento oferecido pela Portal infringe a patente PI0519370-2, que confere exclusividade à Boehringer na exploração do Esilato de Nintedanibe para tratamento de FPI até dezembro de 2025. A aceitação da proposta da Portal violaria os direitos de propriedade intelectual garantidos pela lei e exporia o município a complicações legais, visto que existem decisões judiciais em vigor que proíbem a comercialização desse medicamento para FPI pela Portal. Portanto, recomendo que o recurso interposto pela Portal Ltda. seja indeferido, mantendo a empresa Futura como a vencedora do certame, em conformidade com as disposições legais e as necessidades específicas de atendimento à saúde pública do município”.**<sup>1</sup>

33 Por análogo, a conclusão apresentada pelo Município do Guarujá/SP deve se repetir também no presente caso.

34 todos estes motivos, a revisão da decisão que classificou e habilitou a proposta apresentada pela AIRMED é medida de rigor para preservação do interesse público visado por esta contratação.

35 Ainda que este I. Pregoeiro não estivesse totalmente seguro acerca dos impactos decorrentes da sentença mencionada pela MAFRA, o que se admite apenas a título de argumentação, é de rigor, nesse caso, que se determine a realização das diligências adicionais para esclarecimento da matéria, seja solicitando esclarecimentos adicionais à AIRMED e/ou à MAFRA, seja requerendo informações ao Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ.

<sup>1</sup> Pregão Eletrônico 90020/2024, UASG 986475 – Prefeitura Municipal do Guarujá/SP, decisão do pregoeiro datada de 30/08/2024, Recorrente Portal Ltda, Recorrida Futura Comércio de Produtos Médicos e Hospitalares Ltda.

36 Por força do artigo 43, § 3º da Lei nº 8.666/1993, sempre que confrontado com fatos controvertidos em qualquer fase da licitação, o Pregoeiro tem o *poder-dever* de realizar as diligências necessárias ao esclarecimento da questão.

37 Conforme leciona Marçal Justen Filho, ao comentar referido dispositivo:

A realização de diligência não é uma simples “faculdade” da Administração, a ser exercitada segundo juízo de conveniência e oportunidade. A relevância dos interesses envolvidos conduz à configuração da diligência como um poder-dever da autoridade julgadora. Se houver dúvida ou controvérsia sobre fatos relevantes para a decisão, reputando-se insuficiente a documentação apresentada, é dever da autoridade julgadora adotar as providências apropriadas para esclarecer os fatos. Se a dúvida for sanável por meio de diligência, será obrigatória a sua realização. (JUSTEN FILHO, Marçal. Comentários à Lei de Licitações e Contratos Administrativos. 18ª Edição. 2019. São Paulo: Revista dos Tribunais. p. 1013)

38 Ante o exposto, sendo este o caso, impõe-se a anulação da decisão recorrida, com a subsequente realização de diligências (as quais fatalmente levarão à desclassificação da proposta da AIRMED).

#### IV. CONCLUSÃO E PEDIDOS

39 Diante do exposto, requer-se a reforma da r. decisão ora recorrida, determinando-se a desclassificação da proposta apresentada pela AIRMED.

40 Na hipótese remota de manutenção da r. decisão recorrida, requer sejam remetidos estes autos à autoridade superior, para conhecimento e acolhimento das presentes razões, com o consequente provimento do recurso ora apresentado, nos moldes aqui requeridos.

Termos em que,  
Pede deferimento.

Lorrayne  
Merhy  
Zancanella  
Ariede:482  
69207845

Assinado digitalmente por  
Lorrayne Merhy Zancanella  
Ariede:48269207845  
ND: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=Videokonferência, OU=2265562000132, OU=AC SyngularID Multipla, CN=Lorrayne Merhy Zancanella  
Ariede:48269207845  
Razão: Eu sou o autor deste documento  
Localização:  
Data: 2024.09.10 18:27:42-03'00'  
Foxit PDF Reader Versão:  
2024.2.1

Ribeirão Preto/SP, terça-feira, 10 de setembro de 2024.

**LORRAYNE MERHY ZANCANELLA ARIEDE**  
SUPERVISORA DE LICITACOES  
RG: 50821213-3 - CPF: 482.692.078-45  
Fone: (16) 2101-9400  
e-Mail: [licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

[www.mafrahospitalar.com.br](http://www.mafrahospitalar.com.br)

#### Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727  
D. Emp. Prof. Luiz Roberto Jábali  
CEP: 14072-055  
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### São Paulo - SP

Rua Cerro Corá, 2064  
Alto da Lapa  
CEP: 05061-400  
Tel: (11) 3026-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640  
Módulo 5 - Jardim Rosicler  
CEP: 86072-000  
Tel: (43) 3315-9401  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)

#### Brasília - DF

Polo de Desenv. JK Trecho 01  
Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria  
CEP: 72549-550  
Tel: (61) 2104-3400  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779  
C. Emp. Isaac Newton Sala 702  
Ilha do Leite CEP: 50070-160  
Tel: (81) 3771-0990  
[licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br)

#### Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A  
Módulo 26 a 30 - DIMIC  
CEP: 75709-685  
Tel: (64) 3221-0508  
[licitacoes@mafrahospitalar.com.br](mailto:licitacoes@mafrahospitalar.com.br)



Número: **0875986-16.2023.8.19.0001**

Classe: **PROCEDIMENTO COMUM CÍVEL**

Órgão julgador: **1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital**

Última distribuição : **13/06/2023**

Valor da causa: **R\$ 200.000,00**

Assuntos: **Patente**

Segredo de justiça? **NÃO**

Justiça gratuita? **NÃO**

Pedido de liminar ou antecipação de tutela? **SIM**

Partes	Procurador/Terceiro vinculado
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (AUTOR)	MARCELO LEITE DA SILVA MAZZOLA (ADVOGADO) BERNARDO MARINHO FONTES ALEXANDRE (ADVOGADO)
SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA (RÉU)	THAIS DA SILVA LIMA (ADVOGADO) MAURICIO GIANNICO (ADVOGADO) FERNANDA LUPPI DRUGOWICH (ADVOGADO)
RANBAXY FARMACEUTICA LTDA (RÉU)	MAURICIO GIANNICO (ADVOGADO) THAIS DA SILVA LIMA (ADVOGADO) FERNANDA LUPPI DRUGOWICH (ADVOGADO)

Documentos			
Id.	Data da Assinatura	Documento	Tipo
80067 974	29/09/2023 15:25	<a href="#">Sentença</a>	Sentença

# Poder Judiciário do Estado do Rio de Janeiro

## Comarca da Capital

### 1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital

Palácio da Justiça, Avenida Erasmo Braga 115, Centro, RIO DE JANEIRO - RJ - CEP:

## SENTENÇA

Processo: 0875986-16.2023.8.19.0001

Classe: PROCEDIMENTO COMUM CÍVEL (7)

AUTOR: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

RÉU: SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA, RANBAXY FARMACEUTICA LTDA

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH ajuizou a presente AÇÃO INDENIZATÓRIA, CUMULADA COM PEDIDO DE TUTELA ESPECÍFICA DE OBRIGAÇÃO DE NÃO FAZER em face de SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. e RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA., alegando a autora, em resumo, que é uma empresa centenária que sempre privilegiou o investimento em pesquisa e inovação para proporcionar o desenvolvimento de medicamentos inovadores e, assim, melhor a saúde e o bem-estar das pessoas e animais. Afirma que apenas em 2022, investiu 5 bilhões de euros em pesquisa & desenvolvimento, e cerca de 30 milhões de pacientes em todo o mundo puderam se beneficiar dos seus medicamentos inovadores, se consolidando como a maior empresa farmacêutica de capital fechado do mundo e está entre as 20 maiores empresas farmacêuticas líderes em pesquisa em desenvolvimento. Aduz que estabelecida há mais de seis décadas no Brasil, possui escritório em São Paulo, uma fábrica de produtos de saúde humana localizada em Itapeverica da Serra, uma unidade de produção para saúde animal em Paulínia, além de equipes comerciais com presença nacional. Assevera que um dos seus medicamentos de destaque é o OFEV®, que contém esilato de nintedanibe e é indicado para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Argumenta que esse medicamento também pode ser usado para tratar (i) doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica; (ii) outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo; e (iii) em combinação com docetaxel, câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente. Diz que de acordo com o seu programa de pacientes, 67% dos pacientes que utilizam o medicamento OFEV® estão em tratamento para fibrose pulmonar idiopática. Informa que o nome técnico do nintedanibe é, segundo as regras estabelecidas pela INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY – IUPAC, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilenol]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, como esclarece o INPI em seu parecer técnico publicado na RPI nº 2651 em 26.10.2021, ou seja, nintedanibe é o nome oficial e não proprietário para 3-Z-[1-(4-(N-((4-metilpiperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilenol]-6-etoxicarbonil-2-indolinona. Sustenta que nintedanibe é a Denominação Comum Internacional (DCI ou International Nonproprietary Name – INN, em inglês) que o dito composto recebeu da Organização Mundial de Saúde (OMS), na qualidade de princípio ativo de medicamentos. Alega que o nome químico do esilato é etanossulfonato conforme “Manual das Denominações Comuns Brasileiras” publicado pela AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Afirma que sua legitimidade ativa é irrefutável, pois é titular da patente PI0519370-2 que é violada pelas rés. Aduz que as rés, que fazem parte do mesmo grupo econômico, obtiveram perante a ANVISA registro sanitário para medicamento contendo esilato de nintedanibe. Assevera que esses registros sanitários representam a aprovação precária da ANVISA para comercializar os ditos medicamentos, frise-se, estritamente sob o ponto de vista regulatório – isto é, independentemente do cenário patentário, ou seja, a ANVISA não verifica qualquer aspecto de legalidade dos medicamentos do ponto de vista da propriedade industrial. Argumenta que o parecer da ANVISA aponta que o medicamento de referência utilizado para conceder o



registro para o medicamento genérico/similar da 1ª ré e, por corolário lógico, para o medicamento clone da RANBAXY, é justamente o seu medicamento OFEV®. Diz a 1ª ré, por sua conta e risco, mesmo tendo participado do procedimento administrativo junto ao INPI e ciente de que a patente PI0519370-2 estava em vias de lhe ser concedida, optou por antecipar-se e lançar, em 19.8.2022, o seu medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe e que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, como mostra a sua bula original. Informa que a exploração econômica desse medicamento consiste em infração da sua patente PI0519370-2. Sustenta que no Brasil, existem quatro patentes protegendo diferentes invenções presentes no medicamento OFEV® e que buscando “abrir caminho” para comercializar medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, a SUN PHARMA propôs ação buscando uma declaração judicial de que o dito medicamento não violaria as patentes PI0913434-4 e PI0312811-3, que tramita em segredo de justiça perante a 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central da Comarca de São Paulo e ação de nulidade contra as ditas patentes que tramita perante a 31ª Vara Federal do Rio de Janeiro. Alega que no que tange à patente PI0014735-4, tramita, perante a 4ª Vara Federal Cível da Seção Judiciária do Distrito Federal, ação proposta pela autora buscando ajuste ao prazo de vigência dessa patente de forma diretamente proporcional à demora irrazoável do INPI (processo nº 1074941-83.2021.4.01.3400) para sua análise e concessão, tendo a 1ª ré sido admitida como assistente litisconsorcial do INPI, tendo sido interposta apelação em face da sentença que julgou improcedente o pedido. Afirma que a 1ª ré tentou, sem sucesso, evitar a concessão da patente PI0519370-2, pois durante o processo administrativo, a 1ª ré apresentou manifestação com equivocadas alegações contra a inegável patenteabilidade da sua invenção, sendo que as alegações da 1ª ré não convenceram o INPI, que refutou tais alegações e proferiu decisão de deferimento da patente. Aduz que o quadro reivindicatório, que é uma das três partes obrigatórias e essenciais de toda patente, define a proteção conferida por uma patente (art. 41 da Lei da Propriedade Industrial), e a reivindicação nº 2 da patente PI0519370-2 define o uso de esilato de nintedanibe para preparar medicamento que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Assevera que a 1ª ré já expressamente confirmou que o quadro reivindicatório dessa patente define o uso de esilato de nintedanibe para preparar medicamento que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, tendo essa confirmação ocorrido durante o processo administrativo que culminou na correta concessão da patente PI0519370-2. Argumenta que é incontroverso o fato de a reivindicação nº 2 da patente PI0519370-2 definir o uso de esilato de nintedanibe para preparar medicamento que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, sendo que a 1ª ré reconhece o escopo de proteção da patente PI0519370-2 e sua insistente intervenção obstrutiva no processo administrativo junto ao INPI revela prova insofismável de que seus produtos infringiriam a referida patente, uma vez concedida. Diz que, nos termos de sua reivindicação nº 2, a patente PI0519370-2 lhe confere a garantia constitucional (art. 5º, XXIX, da CRFB/1988) de explorar exclusivamente, até 21.12.2025, medicamento contendo esilato de nintedanibe, que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Informa que para infringir a patente PI0519370-2, um medicamento deve ter duas características: (i) conter esilato de nintedanibe; e (ii) poder ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, sendo dispensada a expertise técnica para constatar que o medicamento genérico/similar da 1ª ré atende a esses dois critérios e, portanto, viola a sua patente, pois o medicamento genérico/similar da 1ª ré, como mostra a simples leitura de sua bula, contém esilato de nintedanibe, e esse medicamento pode ser usado para tratar fibrose pulmonar idiopática, pois a ANVISA aprovou esse medicamento para as mesmas indicações terapêuticas do seu medicamento de referência OFEV®, que é indicado para o dito tratamento, pois pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública foram vencidos para fornecer o medicamento genérico/similar da 1ª ré, nos quais era indicado que o medicamento seria usado para tratar fibrose pulmonar idiopática. Sustenta que o medicamento genérico/similar da 1ª ré, por conter esilato de nintedanibe e poder ser usado para tratar fibrose pulmonar idiopática, atende a ambos os critérios para configurar infração da patente PI0519370-2. Requereu, ao final, a procedência do pedido, além das cominações de estilo. A inicial veio instruída com diversos documentos.

Foi deferida em parte a tutela de urgência (index 63302627).

Citadas e intimadas regularmente, as rés ofereceram um livro em forma de contestação (index 66307652), alegando, em preliminar, a prevenção do juízo da 1ª Vara Empresarial de São Paulo, e, no mérito, que a patente PI0519370-2, que constitui o objeto desta demanda, protege unicamente um dos usos possíveis do composto “nintedanibe” – o uso para preparar um medicamento para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI); que trata-se, por isso, do que se costuma chamar de “patente de segundo uso”; que os medicamentos genéricos “Esilato de Nintedanibe” e similar, “Nidhi”, por seu turno, são aprovados pela ANVISA e indicados para o tratamento de múltiplas enfermidades, entre as



quais o Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células (CPNPC), bem como diversos tipos de doenças pulmonares intersticiais (DPIs); que o uso do composto para preparar um medicamento para o tratamento dessas doenças não está abarcado pelo objeto da patente da autora; que o próprio INPI, o juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro, em recentes manifestações nos autos da ação de nulidade de patente apresentada pela SUN PHARMA (proc. n. 5066657-58.2023.4.02.5101), tiveram a oportunidade de ressaltar o limitado objeto da patente da autora, o qual não repercute nos medicamentos genérico e similar da ré (id. 64857267 e 64857272); que foi o que fez, também, o juízo da 1ª Vara Empresarial de São Paulo ao analisar, em sede de cognição sumária, a demanda de não-infração acerca da mesma patente proposta pela 1ª ré; que a 1ª ré formalizou perante a ANVISA pedido de retirada da indicação de seus medicamentos para o tratamento de FPI, de modo que não mais produz medicamentos com essa indicação, somando-se a isso o fato de que o estado da técnica já antecipava o uso do nintedanibe para tratar fibrose pulmonar; que o nintedanibe está em domínio público, resta claro que não há infração da patente PI0519370-2, de modo que a 1ª ré não deve ser impedida de comercializar seus medicamentos, que são preparados para usos não protegidos pela referida patente e cujo uso para fibrose pulmonar já estava compreendido no estado da técnica; que, sendo o mesmo composto nintedanibe utilizado para preparar medicamentos para tratar FPI (objeto da patente da autora) e para tratar outras doenças, retirar eles de circulação sob o pretexto de que “possam ser usados no tratamento da fibrose pulmonar idiopática”, independentemente das indicações de sua bula, significa retirá-los totalmente de circulação; que resta claríssimo o abuso do direito de litigar perpetrado pela autora, que tenta, através da presente demanda, se valer da patente que protege um único uso do composto nintedanibe para extirpar uma concorrente do mercado, ressuscitando a patente que protegia o composto químico em si, a qual já está expirada; que a autora já gozou, por muitos anos, da exclusividade na exploração econômica do composto nintedanibe, o qual se encontrava protegido pela patente PI0014735-4; que tal patente, porém, teve a sua vigência expirada em 9.10.2020, de tal modo que a 1ª ré lançou seus medicamentos, de boa-fé, somente em agosto de 2022, isto é, após o término até mesmo do prazo original de proteção daquela patente, que, antes da prolação do acórdão da ADI n. 5.529, era o dia 10.7.2022; que acolher as alegações da autora significa ressuscitar, na prática, por vias transversas, a patente PI0014735-4, a única que, diferentemente da patente sub judice, abarcava todo e qualquer uso do composto – e que hoje se encontra expirada; que a 1ª ré não deve, contudo, ser obrigada a deixar de preparar e pôr em circulação tais medicamentos para outras doenças, pois isso representaria grave e injustificada violação ao seu direito de comercializar os medicamentos que são preparados para esses outros usos não cobertos pela patente; que distribuidores que adquirem seus medicamentos da 1ª ré possuem contratos firmados junto ao Poder Público em plena vigência, por meio dos quais se obrigaram a fornecer sucessivamente seus medicamentos para distribuição à população, contratos esses que foram firmados antes da expedição da carta-patente para a patente sub judice, em momento no qual o INPI havia, inclusive, indeferido o pedido de patente da autora; que a pretensão da autora de tentar ressuscitar a patente do composto que já se encontra em domínio público é manifestamente improcedente; que o próprio INPI apresentou manifestação no âmbito ação de nulidade de patente ajuizada pela 1ª ré em que, no uso de todo o seu conhecimento técnico e atuando para “tutelar o direito difuso da sociedade”, afirmou que a patente objeto desta demanda, em hipótese alguma, deve afetar o seu direito de produzir e comercializar seus medicamentos genérico e similar para o tratamento de enfermidades não cobertas pela patente; que o juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro, em sede de cognição sumária, acolheu a referida manifestação e determinou que o INPI “faça anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido”; que o juízo da 1ª Vara Empresarial de São Paulo também declarou, nos autos de nº 1075667-63.2023.8.26.0100, que a 1ª ré pode comercializar o medicamento genérico e o similar por não haver violação da patente, desde que preparados com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de FPI; que a decisão liminar do juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro reconhece de plano que a patente sub judice não tem como objeto o nintedanibe ou o sal esilato de nintedanibe em si, mas apenas um – entre tantos outros – de seus usos, a saber, aquele para preparar um medicamento para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática; que a decisão proferida no âmbito da Justiça Federal também reconhece que a referida patente possui um escopo deveras limitado, que não se confunde com aquele da patente PI0014735-4, que protegia o composto nintedanibe em si, mas que expirou e hoje se encontra em domínio público; que foi constatado que impedir a circulação de medicamentos com princípio ativo em domínio público e que possuem outros usos para além daquele que constitui o limitado objeto da patente da autora significa uma indevida ampliação do escopo dessa patente e “potencial abuso do direito”, inviabilizando o direito de milhares de pacientes de terem acesso ao tratamento de outras doenças a preços muito mais acessíveis; que foi determinado que o INPI realize uma anotação na patente concedida à autora para que ali conste, expressamente, a correta delimitação de seu objeto:



que ela diz respeito apenas ao uso do nintedanibe para preparar um medicamento para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática, não podendo, em hipótese alguma, obstar a produção e comercialização de medicamentos genéricos e similares contendo nintedanibe que, tal como se dá com os medicamentos da 1ª ré, são preparados para outros usos; que o que pretende a autora contraria exatamente aquilo que consta da própria patente, a saber, que ela “não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido”; que a aplicação prática de uma patente de segundo uso é de difícil realização, de tal modo que deve ser muito bem pensada, sob pena de ferir (I) o direito de acesso de milhares de cidadãos a medicamentos genéricos para usos que não se encontram contemplados pela patente de segundo uso, bem como (II) o direito de livre iniciativa das empresas que pretendem produzir esses mesmos medicamentos para outros usos que estejam em domínio público; que pretende a autora valer-se da patente recentemente concedida, que protege unicamente a utilização do referido composto na preparação de medicamento para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), para obter novamente, de forma inconstitucional e ilegal, a exclusividade na exploração do próprio composto em si, o que fez através de pedido de retirada de circulação de todo e qualquer medicamento genérico ou similar da ré que contenha o composto nintedanibe, independentemente do uso que se dê a ele; que o uso que a 1ª ré faz do “nintedanibe”, um composto que já está em domínio público, é um uso que já estava previsto no estado da técnica e que era óbvio para o técnico no assunto na data de prioridade do depósito da patente PI0519370-2, de modo que sobre ele não pode recair nenhuma proteção, sob pena de retirada de matéria do domínio público; que os medicamentos da 1ª ré apenas se valem de um uso que já era conhecido anteriormente, de modo que não infringem a patente da autora; que é justamente o fato de que o estado da técnica já previa o uso do nintedanibe para tratar fibrose pulmonar que demonstra que a patente PI0519370-2 é nula, na medida em que não preenche os requisitos legais da novidade e da atividade inventiva (arts. 8º, 11 e 13 da lei n. 9.279/96); que a nulidade da patente, com efeito erga omnes, só pode ser declarada em ação própria, proposta pelo INPI, ou com sua intervenção, perante a Justiça Federal, mas o reconhecimento da nulidade como questão prejudicial, com a suspensão dos efeitos da patente, pode ocorrer na Justiça comum estadual; que o nintedanibe é um inibidor multiquinase, que atua bloqueando a atividade de diversas proteínas quinases intracelulares (enzimas responsáveis por sinalizar as células a se comportarem de certa maneira), incluindo receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- e PDGFR-), receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3) e receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2 e FGFR3); que estas proteínas quinases estão envolvidas em vias de sinalização celular que regulam processos celulares como proliferação, diferenciação, migração e apoptose; que no caso da Fibrose Pulmonar Idiopática, a superativação dessas vias tem sido associada ao desenvolvimento e progressão da doença, de modo que a sua inibição é uma forma de tratamento contra a doença, o que já era conhecido no estado da técnica antes da PI0519370-2; que a única distinção entre o revelado no estado da técnica e a matéria definida nas reivindicações nn. 1 e 2 da PI0519370-2 diz respeito à delimitação do grupo de pacientes com fibrose pulmonar, uma vez que a patente reivindica o uso do nintedanibe e do seu sal esilato para preparar um medicamento para tratar fibrose pulmonar idiopática, isto é, fibrose pulmonar em que a causa da fibrose é desconhecida ou não pode ser identificada (idiopática); que, por definição, a fibrose pulmonar é intrinsecamente “idiopática”, pois resulta de uma variedade de insultos ao pulmão nem sempre identificáveis; que não há, portanto, nenhuma diferença entre o uso do nintedanibe para preparar medicamento para tratar fibrose pulmonar idiopática, como reivindicado na PI0519370-2, e o uso do nintedanibe para fibrose pulmonar; que não há dúvidas de que o uso do nintedanibe para tratar fibrose idiopática já era conhecido no estado da técnica antes do depósito da PI0519370-2; que o uso desse composto para preparar medicamento para tratar FPI não infringe a referida patente; que essa previsão de uso do nintedanibe para tratar fibrose pulmonar no estado da técnica também faz que a PI0519370-2 careça de novidade; que não há dúvidas de que a matéria da PI0519370-2 já era conhecida no estado da técnica, sendo evidente que a patente carece de novidade à luz de D1, D2, D6 ou D8; que a patente é nula por falta de atividade inventiva, isso porque os documentos D1, D2, D6 e D8 já previam e sugeriam o seu uso para fibrose pulmonar, além de descrever sua atividade antiproliferativa e de inibição de PDGF e VEGF; que outros documentos já ensinavam que a inibição de proteínas quinases intracelulares é o mecanismo de ação responsável pelo tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática; que os documentos reforçam que o estado da técnica ensinava que estratégias terapêuticas para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática deveriam focar no mecanismo de proliferação excessiva e progressiva de fibroblastos no processo fibrótico, motivando o uso de inibidores de quinases (como o nintedanibe); que no que tange aos lotes dos medicamentos da SUN PHARMA preparados após o deferimento da PI0519370-2, há ainda uma outra razão pela qual tal infração é inexistente: a 1ª ré já formalizou perante a ANVISA a retirada, da bula de seus medicamentos, da indicação de que eles podem ser utilizados para tratamento da FPI, ou seja, os medicamentos da 1ª ré, de modo oficial,



não mais serão preparados para esse tratamento; que a comprovar a boa-fé da 1ª ré, estão os fatos de que ela (I) respeitou o prazo da patente de composto “nintedanibe”, esperando que ele entrasse em inequívoco domínio público para iniciar a comercialização de seus medicamentos genérico e similar; (II) ajuizou ação de não infração para preventivamente demonstrar que seu produto não infringia as patentes de formulação e sal; (III) atuou de forma proativa contra a concessão da PI0519370-2 no seu processo administrativo, estando certa de sua nulidade e mantendo desde sempre a coerência com esse posicionamento; e (IV) apenas iniciou a comercialização de seus produtos após o INPI ter indeferido a PI0519370-2 em sede de primeira instância administrativa, indeferimento esse que dificilmente é modificado em sede recursal; que se a autora estivesse interessada em apenas proteger o escopo da sua patente, ela certamente teria concordado com a retirada da indicação terapêutica da bula, mas não é o caso, o que demonstra que a autora não está verdadeiramente interessada em proteger o escopo da sua patente, mas sim em reviver a proteção que tinha do composto, buscando impedir todo e qualquer uso do composto nintedanibe, assim estendendo, por vias transversas, o monopólio que deteve no passado com a PI0014735-4, hoje já expirada; e que não há danos a serem indenizados.

A autora falou sobre a contestação (index 71539864).

Instadas a se manifestarem em provas (index 75182884), vieram as partes aos autos (index 77421798 e 77890943).

É O RELATÓRIO. DECIDO.

Apesar do requerimento formulado pela ré, a questão a ser decidida é meramente de direito, como a seguir se demonstrará. Ressalte-se que o melhor entendimento é no sentido de que, “sendo o juiz o destinatário da prova, à luz dos princípios da livre apreciação da prova e do livre convencimento motivado, o entendimento pelo julgamento antecipado da lide não acarreta cerceamento de defesa” (AgInt no REsp n. 2.035.493/PR, relatora Ministra Nancy Andrighi, Terceira Turma, julgado em 6/3/2023, DJe de 10/3/2023).

Examinemos a preliminar suscitada pelas rés, qual seja, a de conexão. De fato, para que dois processos possam ser reunidos, é necessário que ocorra o fenômeno da conexão ou da continência, nos termos do art. 286 do NCPC.

Ora, o que é a conexão? Partindo-se dos elementos constitutivos da ação - pedido, causa de pedir e partes -, duas ações são conexas quando for idêntico o pedido ou a causa de pedir de ambas. O art. 55 do NCPC dispõe que são conexas duas ou mais ações se for comum o objeto. O objeto do processo é a lide mais as questões suscitadas pelo réu, daí o entendimento de que, havendo pedido comum, haverá conexão de causa.

Dessa forma, conexão significa relação íntima entre dois fatos, de modo que de um depende o conhecimento do outro. Quando a comunhão de questões entre diversos litígios é necessária, porque oriunda de verdadeira relação de causalidade, ter-se-á a conexão própria. Já a imprópria tem assento não na mesma relação genérica, mas na eventualidade, sem qualquer vinculação de causa e efeito. Apenas a primeira gera a possibilidade de julgamento simultâneo de lides diferentes.

Já a continência, por sua vez, faz com que uma demanda contenha integralmente a outra, porém contenha ainda mais do que ela, não se confundindo, pois, com a litispendência, propriamente dita. Não são iguais as lides, porque uma é de pedido mais abrangente do que a outra.

Ora, no caso em tela, as rés querem fazer crer ao Juízo que deve haver a reunião desta demanda com a ação declaratória de não infração das patentes PI0312811-3 e PI0913434-4 em trâmite na 1ª Vara Empresarial de São Paulo/SP. Entretanto, tal é impossível. O motivo para a reunião dos feitos, ocorrendo a conexão ou a continência, é relevantíssimo: impedir decisórios conflitantes, com desprestígio da Justiça e enormes dificuldades executórias dos julgados. Ocorre que não conexão entre a presente a ação indenizatória e inibitória por violação da patente PI0519370-2 e a ação declaratória de não infração das patentes PI0312811-3 e PI0913434-4, pois uma vez que essas patentes conferem, de forma separada e independente, exclusividade para invenções diferentes, inexistente identidade entre as causas de pedir e os pedidos entre as ações, razão pela qual é impossível ocorrer decisões conflitantes ou contraditórias entre a presente a ação indenizatória e inibitória por violação da patente PI0519370-2 e a ação declaratória de não infração das patentes PI0312811-3 e PI0913434-4.

Dessa forma, rejeito a preliminar e passo ao exame do mérito.





No mérito, desde já é preciso deixar consignado os pontos que são incontroversos nesta demanda, a saber, que a autora é a legítima titular da patente PI0519370-2, bem como que esta patente confere proteção para medicamento contendo esilato de nintedanibe, que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, bem como que a autora, com fundamento no art. 42 da LPI, tem o direito de impedir as rés de explorar economicamente medicamento contendo esilato de nintedanibe, que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Da mesma forma, é incontroverso que o medicamento genérico/similar das rés contém esilato de nintedanibe e que a ANVISA aprovou o dito medicamento genérico/similar para tratar fibrose pulmonar idiopática, bem como que a bula do medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe das rés aprovada pela ANVISA indica o tratamento de fibrose pulmonar idiopática e que o medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe das rés pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Também é incontroverso que pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública foram vencidos para fornecer o medicamento genérico/similar da 1ª ré com indicação para tratar fibrose pulmonar idiopática. Além disso, a Lei nº 9.787/1999 não autoriza a prática de *skinny label*, que consiste na retirada da bula de medicamento genérico/similar de uma das indicações terapêuticas do medicamento de referência, a resolução-RDC nº 60/2012 da ANVISA é incapaz de fundamentar a ilegal alteração da bula de medicamento genérico/similar porque o art. 5º dessa resolução determina que medicamentos com bula padrão, como é o caso de medicamento genérico/similar, devem seguir o disposto na resolução-RDC nº 47/2009 e a resolução-RDC nº 47/2009 da ANVISA, em seu art. 4º, VII, determina que a bula padrão de medicamento genérico/similar é a bula do medicamento eleito como de referência, sendo que no caso do medicamento contendo esilato de nintedanibe da 1ª ré, a sua bula padrão é a bula do medicamento OFEV® da autora.

Dito isto, examinemos os argumentos expostos na contestação.

Alegam as rés que, para descaracterizar a prática de ato ilícito (infração da patente PI0519370-2), teriam formalizado, perante a ANVISA, a retirada da bula de seu medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe da indicação de tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Ocorre que tal alegação consiste em confissão de que a exploração econômica de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe com indicação para tratamento de fibrose pulmonar idiopática na bula consiste em infração da patente PI0519370-2, ou seja, ao sustentar a formalização da retirada da indicação da fibrose pulmonar idiopática da bula de seu medicamento, ocorrida inicialmente em 15.05.2023, as rés reconhecem que, antes dessa data, exploraram o objeto da patente PI0519370-2. Aliás, as rés informaram que lançaram seus medicamentos ao mercado em agosto de 2022, ou seja, deste mês até maio de 2023, o objeto da patente PI0519370-2 foi explorado pelas rés.

Além disso, também não houve contestação à alegação de que a 1ª ré venceu cotação eletrônica nº 2023/02426 (processo nº 008529472023) promovida pela Secretaria de Saúde do Governo do Estado do Ceará para fornecer 13.680 unidades do medicamento a um valor de R\$ 2.578.958,60 especificamente para tratar fibrose pulmonar idiopática, como indicado pela autora na petição de index 65018481 e respectivos anexos.

Afirmam as rés que, por meio da tentativa de retirar a indicação para tratar fibrose pulmonar idiopática da bula do seu medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, não mais existiria infração da patente PI0519370-2. Ocorre que a ANVISA, ao responder consulta da autora, informou que retirou a bula alterada, após constatar que tal bula não continha todas as finalidades terapêuticas aprovadas para o medicamento de referência, qual seja, o medicamento OFEV® da autora (index 71541807).

Cumpra deixar consignado que, ainda que se aceite a retirada da indicação de tratamento de fibrose pulmonar idiopática da bula do seu medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, a exploração econômica desse medicamento viola a patente PI0519370-2, uma vez que o aludido medicamento genérico/similar seguirá podendo ser usado para tratar fibrose pulmonar idiopática. Ressalte-se que as rés já afirmaram que o objetivo da alteração pretendida da bula é apenas "desencorajar o uso de seus medicamentos para tratamento da FPI sem, contudo, retirar os medicamentos de circulação. Até mesmo porque o uso de seus medicamentos para o tratamento da FPI é algo que as rés simplesmente não podem controlar" (index 62814719), ou seja, a 1ª ré reconhece que ainda que não houvesse a indicação da fibrose pulmonar idiopática em bula, não pode garantir que seu medicamento não pode ser usado para essa finalidade protegida pela patente da autora.

Dessa forma, não há como se negar o fato de que o medicamento genérico/ similar das rés contendo esilato de



nintedanibe será usado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Ressalte-se que a autora provou que a Secretaria Municipal de Saúde do Município de Itapetininga, em processo licitatório ainda em curso, que tem como um dos objetivos a compra do medicamento contendo esilato de nintedanibe, confirmou que a compra do referido medicamento se destina 100% ao tratamento de pacientes portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (index 71541809), bem como que a pregoeira da cidade de São Paulo no processo licitatório, ainda em curso, que visa a compra do medicamento contendo esilato de nintedanibe confirmou a compra do referido medicamento também se destina 100% ao tratamento de pacientes portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (index 71541813) e que a Prefeitura Municipal de Cabreúva, em processo licitatório ainda em curso, que tem como um dos objetivos a compra do medicamento contendo esilato de nintedanibe indicou que 50% do valor solicitado é para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (index 71541815).

Assim, não há para este julgador dúvidas de que o medicamento genérico/similar da 1ª ré, por conter esilato de nintedanibe e poder ser usado para tratar fibrose pulmonar idiopática, atende a ambos os critérios para configurar infração da patente PI0519370-2.

Da mesma forma, a anotação determinada pelo juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro na patente PI0519370-2 não altera em nada o fato de a dita patente conferir à autora a garantia constitucional (art. 5º, XXIX) de explorar exclusivamente, até 21/12/2025, medicamento contendo esilato de nintedanibe, que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Com a devida vênia do entendimento do outro magistrado, tal anotação é inútil, pois a finalidade de proteção de uma patente é determinado pelo teor de suas reivindicações por força do art. 41 da Lei nº 9.279/1996, e as reivindicações da patente PI0519370-2 definem o uso do esilato de nintedanibe para preparar medicamento que pode ser usado para prevenir ou tratar fibrose pulmonar idiopática.

Aduzem as rés que a patente PI0519370-2 seria nula. Ocorre que não cabe a este juízo analisar a higidez do ato de concessão da referida patente praticado pelo INPI, uma vez que a arguição de nulidade de patente deve se dar por meio de ação autônoma de nulidade de patente perante a Justiça Federal, com a necessária participação do INPI. Aliás, outro não é o entendimento do STJ no sentido de que “nos termos dos arts. 57, 118 e 175 da Lei n. 9.279/96, as ações de nulidade de patentes, desenhos industriais e de marcas devem ser propostas perante a Justiça Federal” (REsp n. 1.843.507/SP, relator Ministro Paulo de Tarso Sanseverino, Terceira Turma, julgado em 6/10/2020, DJe de 29/10/2020). No mesmo sentido: REsp 325158/SP e REsp 1738014/MG, apenas a título de ilustração.

Asseveram as rés que existiria suposto “risco de abastecimento da rede pública de saúde” de medicamento contendo esilato de nintedanibe e que a aquisição do medicamento inovador da autora, em detrimento do seu medicamento genérico/similar, resultaria em “danos ao erário”, “interrupção do tratamento” e “grave prejuízo para a saúde de pacientes”. Não há como se acolher esta alegação, pois não há um único documento nos autos para provar tal alegação. Ressalte-se que a alegação de que, em menos de um ano, o Poder Público teria economizado sessenta milhões de reais com a aquisição de seus medicamentos em detrimento daqueles da autora é colocada baseada apenas e tão somente em suposições.

Passemos para a questão dos alegados danos morais. De fato, o STJ possui precedentes no sentido de que “de acordo com orientação deste Superior Tribunal de Justiça, ‘o dano moral por uso indevido de marca deriva diretamente da prova que revele a existência de contrafação (dano moral *in re ipsa*), dispensando a prova de efetivo prejuízo’ (AgInt no REsp 1537883/PR, Rel. Ministro RAUL ARAÚJO, QUARTA TURMA, julgado em 15/08/2019, DJe 04/09/2019)” (AgInt no REsp n. 1.332.417/RS, relator Ministro Marco Buzzi, Quarta Turma, julgado em 4/4/2022, DJe de 6/4/2022). No mesmo sentido: AgInt no REsp 1537883/PR, AgInt no REsp 1444464/SP, REsp 1322718/SP, REsp 1674370/SP, REsp 1327773/MG e AgRg no REsp 1097702/RS, apenas a título de ilustração.

Ocorre que não estamos diante de um caso de contrafação, pois esta ocorre quando alguém, sem a autorização do titular, reproduz a marca ou partes da marca de modo a causar confusão ou vende, expõe, oferece, importa ou exporta sem autorização do titular um produto com marca registrada, mesmo que ela esteja apenas estampada em embalagens ou recipientes, o que não é o caso dos autos. Assim, não vislumbro os alegados danos morais.

Entretanto, com relação aos danos materiais não há dúvidas, senão vejamos. Ensina o Mestre WASHINGTON DE BARROS MONTEIRO que:



“...os danos se enquadram em duas classes, positivos e negativos. Consistem os primeiros numa real diminuição do patrimônio do credor e os segundos, na privação de um ganho que o credor tinha o direito de esperar” (Curso de Direito Civil – Direitos das Obrigações, vol. 4, pag. 333)”.

Há, dessa forma, o *damnum emergens e lucrum cessans*. *Dano emergente é o déficit no patrimônio do credor, a concreta redução por este sofrida em sua fortuna (quantum mihi abfuit), e o lucro cessante é o que ele razoavelmente deixou de auferir, em virtude do inadimplemento do devedor (quantum lucrari potui).*

Quanto ao primeiro, o mesmo não é devido pois não houve redução no patrimônio da autora. Quanto ao segundo, este é efetivamente devido, pois a autora demonstrou que as rés obtiveram lucros com a participação em licitações vendendo medicamento cuja patente é exclusiva da autora, devendo estes, entretanto, serem liquidados por arbitramento.

Assim, e sem maiores delongas, avança-se à conclusão de que merece prosperar em parte a pretensão.

Por tais fundamentos, JULGO PROCEDENTE EM PARTE O PEDIDO para confirmar a antecipação de tutela anteriormente deferida, condenando as rés, solidariamente, ao pagamento de indenização pelos lucros cessantes sofridos pela autora decorrentes da infração da patente PI0519370-2, cujo *quantum deverá ser apurado em liquidação de sentença por arbitramento e pelo critério mais benéfico à autora dentre os estabelecidos no art. 210 da Lei da Propriedade Industrial, acrescidos de correção monetária a contar do ajuizamento desta demanda e de juros de mora de 1% ao mês a partir da citação, condenando-as ainda a se absterem de explorar – isto é, de comercializar, fabricar, usar, oferecer à venda, exportar, importar ou manter em estoque – medicamento genérico e/ou similar contendo esilato de nintedanibe que pode ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente PI0519370-2 que expirará em 21/12/2025.*

Considerando que a autora sucumbiu em parte mínima do pedido, condeno as rés, também solidariamente, ao pagamento das custas processuais e dos honorários advocatícios, que fixo em 10% sobre o valor da condenação.

RIO DE JANEIRO, 29 de setembro de 2023.

ALEXANDRE DE CARVALHO MESQUITA  
Juiz Titular





**Requerimento de Efeito Suspensivo**  
**Apelação Cível nº 0875986-16.2023.8.19.0001**

**Requerente:** SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA e RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA

**Requerido:** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

**Origem:** JUÍZO DA 1ª VARA EMPRESARIAL DA COMARCA DA CAPITAL

**Relatora:** Desembargadora **MARIA HELENA PINTO MACHADO**

**REQUERIMENTO DE EFEITO SUSPENSIVO EM APELAÇÃO CÍVEL. AÇÃO INDENIZATÓRIA C/C PEDIDO DE TUTELA ANTECIPADA INTERPOSTA PELO REQUERIDO, OBJETIVANDO A SUSPENSÃO DE COMERCIALIZAÇÃO DE MEDICAMENTO CONTENDO A SUBSTÂNCIA ESILATO DE NINTEDANIBE, AO ARGUMENTO DE SER TITULAR DA PATENTE. SENTENÇA DE PROCEDÊNCIA PARCIAL CONFIRMANDO A TUTELA ANTECIPADA PROFERIDA PELO JUÍZO DE 1º GRAU. DECISÃO PROLATADA PELO STJ FIRMANDO COMPETÊNCIA DA VARA EMPRESARIAL DA COMARCA DA CAPITAL E DEFERINDO A COMERCIALIZAÇÃO COM LIMITES QUE NÃO FOI OBSERVADA PELO MAGISTRADO A QUO. OBSERVÂNCIA DO §4º DO ARTIGO 1.012, DO CPC. PRESENÇA DOS REQUISITOS AUTORIZADORES PARA A CONCESSÃO DO EFEITO SUSPENSIVO, CONFORME A REGRA DO ARTIGO 1.012, DO CPC/2015. DEFERIMENTO DO REQUERIMENTO. ATENDIMENTO AO TEOR DA DECISÃO DO STJ.**

**DECISÃO MONOCRÁTICA**

Trata-se de requerimento de efeito suspensivo à apelação, alegando o requerente, em síntese, que o Juízo de primeiro grau julgou procedente o pedido inicial e confirmou a tutela antecipada anteriormente

---

Secretaria da Quarta Câmara Cível  
Rua Dom Manoel, 37, 5º andar – Sala 511 – Lâmina III  
Centro – Rio de Janeiro/RJ – CEP 20.010-090  
Tel.: + 55 21 3133-6294/+55 21 3133-6684 – E-mail: 04cciv@tjrj.jus.br – PROT. 553



deferida.

Assevera que a r. sentença é nula, diante do evidente cerceamento de defesa, pois simplesmente não possibilitou a produção de prova que seria imprescindível para o reconhecimento ou não da alegada infração da patente, qual seja, a prova pericial técnica.

Afirma que há grande probabilidade de provimento de seu recurso, restando presente o *fumus boni iuris*, ressaltando que a sentença se mostra contrária às decisões proferidas por este TJRJ e pelo eg. STJ, no caso em concreto.

Aduz que o cumprimento da sentença, acarretará riscos à sociedade, como um todo, posto que impede a comercialização do medicamento genérico, muito mais em conta que à requerida, além de prejuízos ao erário, já que a requerente participa de várias licitações para venda do fármaco ao Erário.

Assim sendo, requer a apelante, ora requerente, seja concedido imediato efeito suspensivo ao recurso de apelação interposto em 09.10.2023, diante da cabal probabilidade de provimento do recurso e do risco de dano grave ou de difícil reparação, nos exatos termos do art. 1.012, §3º, I e §4º do CPC.

Pugna, subsidiariamente, caso não seja concedido o efeito suspensivo ao recurso de apelação, ao menos, seja reestabelecida a liminar expressamente tal como anotada pelo Col. STJ e por este E. Tribunal de Justiça, para que conste expressamente que “a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática”.

### **É o relatório. DECIDO.**

Com efeito, da análise dos autos, depreende-se que assiste razão à requerente.

Na forma do novo Código de Processo, a regra é que a apelação terá sempre efeito suspensivo, prevendo o § 1º do artigo 1.012, do CPC/2015, as exceções em que a sentença produzirá imediatamente seus efeitos. Anote-se:

Art. 1.012. A apelação terá efeito suspensivo.



§ 1º Além de outras hipóteses previstas em lei, começa a produzir efeitos imediatamente após a sua publicação a sentença que:

- I - homologa divisão ou demarcação de terras;
- II - condena a pagar alimentos;
- III - extingue sem resolução do mérito ou julga improcedentes os embargos do executado;
- IV - julga procedente o pedido de instituição de arbitragem;
- V - confirma, concede ou revoga tutela provisória;
- VI - decreta a interdição.

Pois bem. No caso em concreto, trata-se de ação indenizatória c/c tutela antecipada, ajuizada pela requerida, objetivando a suspensão de comercialização de medicamento contendo a substância Esilato de Nintedanibe, ao argumento de ser titular da patente.

Observa-se da sentença prolatada no index 80067974 (PJe), que o Magistrado *a quo* julgou procedente, em parte, o pedido inicial, confirmando a tutela antecipada.

Todavia, a ordem acima noticiada foi modificada por decisão proferida pelo eg. Superior Tribunal de Justiça, por ocasião do julgamento do Conflito de Competência suscitado pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo, tendo como suscitado o Juízo da 1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital do Rio de Janeiro.

Na decisão prolatada pelo Ministro João Otávio de Noronha, foi firmada a competência do Juízo da 1ª Vara Empresarial da Comarca da Capital e deferida a comercialização com limites.

Assim sendo, foi determinado pelo STJ, em 10/08/2023:

Ante o exposto, **defiro o pedido de reconsideração para:**

1) **declarar competente o Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro para conhecer e julgar as ações sobre infração à patente PI0519370-2**, quais sejam a ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001 da 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro e a ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo, devendo esta ser imediatamente remetida ao Juízo 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro, competente para a matéria, **ante a prevenção;**

2) **revogar a decisão liminar** proferida na ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo;

3) **revogar a suspensão** genérica dos processos em tramitação na Justiça estadual;

4) **restabelecer a decisão** liminar proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro, devendo dela constar, expressamente, que "**a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática**", conforme anotação no INPI determinada pela Justiça Federal.

Para além disto, nos autos do Agravo de Instrumento nº 0047276-22.2023.8.19.0000, por esta Relatora, em 18/09/2023, foi, deferido, em parte, os efeitos da tutela antecipada, nos termos da decisão acima indicada, o que não foi observado pelo Magistrado *a quo* no momento da prolação da sentença que ocorreu 29/09/2023.

Assim, sendo relevantes as argumentações do requerente, havendo risco de dano grave ou de difícil reparação, entendo que estão presentes os requisitos para a concessão do efeito suspensivo à apelação.



Poder Judiciário do Estado do Rio de Janeiro  
**Quarta Câmara Cível**

Diante do exposto, DEFEIRO O REQUERIMENTO, para conceder efeito suspensivo à apelação, determinando o imediato cumprimento da decisão prolatada pelo Superior Tribunal de Justiça.

Oficie-se, com urgência, ao Juízo de primeiro grau.

Rio de Janeiro, 10 de outubro de 2023.

Des. **MARIA HELENA PINTO MACHADO**  
Relatora





## SUPERIOR TRIBUNAL DE JUSTIÇA

**AgInt no CONFLITO DE COMPETÊNCIA Nº 198259 - SP (2023/0228921-8)**

**RELATOR** : **MINISTRO JOÃO OTÁVIO DE NORONHA**

**AGRAVANTE** : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

**AGRAVANTE** : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

**ADVOGADOS** : JOAQUIM EUGENIO G. DA SILVA GOULART PEREIRA - SP232717  
OSMAR MENDES PAIXAO CORTES - DF015553  
PAULO HENRIQUE DE PAIVA SANTOS - DF056343  
IGOR MANZAN - SP402131  
BERNARDO MARINHO FONTES ALEXANDRE - RJ215707  
DEBORAH ANALIA LIMA CAMPOS - DF074739

**AGRAVADO** : SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

**ADVOGADOS** : ANNA MARIA DA TRINDADE DOS REIS - DF006811  
CANDIDO DA SILVA DINAMARCO - SP102090  
LUIZ ROBERTO AYOUB - RJ066695  
FLÁVIO ANTONIO ESTEVES GALDINO - RJ094605  
MAURÍCIO GIANNICO - SP172514  
GUSTAVO PERSCH HOLZBACH - DF021403  
JOAO GUILHERME VERTUAN LAVRADOR - SP334937  
THIAGO LUIZ DA COSTA - DF048651

**SUSCITANTE** : JUÍZO DE DIREITO DA 1ª VARA EMPRESARIAL E CONFLITOS DE ARBITRAGEM DO FORO CENTRAL CÍVEL DE SÃO PAULO - SP

**SUSCITADO** : JUÍZO DE DIREITO DA 1ª VARA EMPRESARIAL DO RIO DE JANEIRO - RJ

### DECISÃO

Trata-se de conflito positivo de competência envolvendo o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, nos autos de ações judiciais em que contendem BOEHRINGER INGELHEIM

PHARMA GMBH & CO KG (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) e SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. a respeito do direito de utilização do composto Nintedanibe, objeto de patentes de invenção titularizadas pela empresa BOEHRINGER.

No plantão judicial, foi concedida a tutela de urgência **para suspender a tramitação das ações em curso na Justiça estadual**, bem como **para cassar a decisão liminar proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro**. Na mesma decisão, designou-se o Juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro como provisoriamente competente para examinar as medidas urgentes relacionadas à proteção conferida pela PI0519370-2.

Da referida decisão, o interessado BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH interpôs agravo interno **com pedido de reconsideração** da decisão para revogar a competência provisória atribuída a 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro e fixar a competência provisória da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, restabelecendo os efeitos da decisão proferida pelo Juízo estadual.

Posteriormente, juntou os certificados das patentes PI0519370-2, PI0312811-3 e PI0913434-4.

É o relatório. Decido.

A despeito da complexidade da matéria e de já ter sido analisada em profundidade pela Presidência no plantão, entendo que é necessário analisar o pedido de reconsideração formulado pela empresa BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMB (4818-4828), cuja análise é precedente ao Agravo Interno.

Argumenta a agravante que "o presente Conflito discute, exclusivamente, qual juízo estadual é competente para analisar as questões relacionadas à alegada infração da patente nº PI0519370-2 isso é, se as alegações das partes (da SUN PHARMA, pela inexistência de infração, e da BOEHRINGER, pela existência de conduta infratora), devem ser processadas e julgadas pela Justiça Estadual do Rio de Janeiro ou pela Justiça Estadual de São Paulo, na medida em que ambos os juízos se consideraram competentes para tal. Isso pode ser extraído do primeiro parágrafo do relatório da r. decisão ora discutida".

Afirma que "não existe conexão, tampouco risco de decisões conflitantes, entre as ações originárias do Conflito e a anterior ação declaratória de não infração das patentes PI0312811-3 e PI0913434-4 (processo nº 1130110-32.2021.8.26.0100) em trâmite na justiça estadual de São Paulo, a SUN PHARMA defendeu que essa ação ensejaria prevenção do Juízo paulista".

Sendo incontroversa a existência do conflito positivo entre juízes estaduais de Tribunais diversos, ficam, pois, controvertidas duas questões diversas: (i) a primeira é a existência ou não de conexão entre as ações para que, assim, se possa definir o juízo, em tese, preventivo para o julgamento da questão relativa à infração da patente n. PI0519370-2; e (ii) a segunda é a análise sobre a prejudicialidade da ação de nulidade da patente em relação à ação de infração, bem como ser ou não obrigatória a suspensão dos processos.

Inicialmente, cumpre ressaltar que endosso o entendimento da decisão no sentido de **reconhecer a existência de conflito positivo de competência** entre os juízos das varas da Justiça estadual (1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e 1ª Vara Empresarial do Rio de

Janeiro/RJ), em especial porque proferidas decisões judiciais, à primeira vista, inconciliáveis.

De igual forma, não há que se falar em conflito entre a Justiça estadual e Federal no caso concreto, uma vez que o STJ já definiu, no Tema repetitivo n. 950, que há concorrência de competências entre a Justiça estadual e Federal:

Tema 950: As questões acerca do trade dress (conjunto-imagem) dos produtos, concorrência desleal, e outras demandas afins, por não envolver registro no INPI e cuidando de ação judicial entre particulares, é inequivocamente de competência da justiça estadual, já que não afeta interesse institucional da autarquia federal. No entanto, compete à Justiça Federal, em ação de nulidade de registro de marca, com a participação do INPI, impor ao titular a abstenção do uso, inclusive no tocante à tutela provisória.

Inicialmente, em se tratando de competências distintas, necessário se faz uma análise do acerto da decisão atacada sobre a necessidade de suspensão da ação de infração em tramitação na Justiça estadual, por considerar prejudicialidade externa a ação anulatória de patente em tramitação na Justiça Federal.

Com efeito, em que pese os argumentos da decisão dada no plantão, tenho entendimento diverso nesta matéria e, ainda que o entendimento desta Corte tenha se firmado no sentido de que a ação de nulidade de patente ajuizada na Justiça Federal é prejudicial externa apta a suspender na Justiça estadual a tramitação de processo de indenização por uso não autorizado do objeto patentado, entendo que a referida suspensão **não deve se dar de forma automática ou obrigatória, como reconhecida na decisão liminar.**

Isso porque, na linha de entendimento doutrinário (veja FERNANDES, Antônio Scarance. Prejudicialidade: Conceito – Natureza jurídica – Espécies de prejudiciais. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1988, p. 103), a questão da prejudicialidade e, conseqüentemente, da suspensão da ação prejudicada pode

assumir duas vertentes. A primeira ocorre quando a suspensão é obrigatória, para que a questão tida como prejudicial possa primeiro ser resolvida. E a segunda é quando a suspensão é **facultativa, cabendo sua decretação apenas diante de situações especiais.**

É inquestionável que existe **uma questão prejudicial** a ser primeiro dirimida **entre uma ação de nulidade de patente**, de registro de marca ou de desenho industrial e **uma ação de infração** desse mesmo bem incorpóreo. A decretação da nulidade do título produz efeitos retroativos a partir da data de seu respectivo depósito perante o INPI, efeitos esses não passíveis de convalidação.

Contudo, a referida regra da suspensão processual nessa matéria específica requer **uma análise mais atenta e não uma aplicação incondicional**, pois é matéria de competência da Justiça estadual.

Assim, para que ocorra a suspensão de uma ação de infração, é necessário que se tenha antes facultado ao Juízo estadual, inclusive, a produção de prova (especialmente pericial) tendente a demonstrar, com maior clareza, se o objeto da disputa ali **está**, de fato, **compreendido na tecnologia patenteada ou minimamente** esbarra nos direitos de propriedade industrial do demandante, que, por sua vez, é objeto da ação de nulidade na Justiça Federal, porque essa instrução processual poderá indicar com mais clareza se há, ou não, potencial violação do direito de patente.

Por certo, havendo evidências de violação, antes de proferir a sentença deverá aguardar a decisão da Justiça Federal, que aí, sim, é uma questão prejudicial externa. Ao contrário, não se justifica a suspensão quando os elementos

dos autos evidenciam que o produto, tecnologia ou marca discutidos naqueles autos não se relacionam com a patente e não haveria, portanto, qualquer infração aos direitos do demandante e, por consequência, não haveria qualquer resultado prático em suspender a ação.

Assim, embora haja, inquestionavelmente, uma questão prejudicial externa envolvendo ação de infração e ação de nulidade, fundadas no mesmo direito de propriedade industrial, essa relação de subordinação lógica deve ser apurada com máxima cautela, somente sendo justificada a suspensão quando efetivamente reconhecida a infração.

Observo que o monopólio de exploração de produtos, tecnologias e sinais distintivos **é um direito que nasce a partir do ato de concessão e, somente com a eventual declaração de nulidade da patente**, seu titular deixará de ter o monopólio incondicional de exploração dos respectivos bens em todo o território nacional, sendo certo que constitui infração a seus direitos eventuais utilizações indevidas e desautorizadas.

Nessa linha, evidencia-se que a única hipótese que comportaria a aplicação do art. 265, IV, *a*, do CPC seria na hipótese de haver antecipação de tutela **concedida pelo Juízo Federal na ação de nulidade ordenando, eventualmente, a suspensão dos efeitos do título objeto da disputa**, ao argumento de existirem provas contundentes de que o título foi concedido **em desacordo com a LPI** e de que a manutenção de seus efeitos gera risco de dano.

A razão para isso é que, **para superar a presunção de validade dos atos administrativos** e obstar a marcha processual da ação de infração (que, como exposto acima, constitui uma garantia constitucional assegurada ao titular do

privilégio ou do registro alegadamente violados e que, via de regra, não pode ser afastada), **é preciso haver um contrapeso de mesmo valor** que, a meu ver, seria um pronunciamento efetivo do Poder Judiciário (ainda que antecipatório), no sentido de que **o direito de propriedade industrial em disputa muito provavelmente será anulado em ação própria.**

Nessa ótica, impõe-se analisar o caso concreto.

Conforme expresso na decisão atacada, no caso em análise, constata-se que o debate diz respeito, predominantemente, às patentes de invenção **PI0014735-4** e **PI0519370-2**, que se referem ao composto **Nintedanibe** e são titularizadas pela agravante BOEHRINGE, tendo como medicamento de referência o **Ofev**. Por sua vez, a interessada SUN comercializa o medicamento **genérico Esilato de Nintedanibe** e o **similar Nidhi**.

Observa-se, portanto, que o litígio ocorre não somente no âmbito dos juízos estaduais envolvidos neste conflito positivo, mas existem em tramitação também ações na esfera administrativa perante o INPI, bem como perante a Justiça Federal.

De forma ampla, as demandas em questão dizem respeito à possibilidade ou não da SUN comercializar o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi, que **utilizam os mesmos princípios ativos do medicamento Ofev**, protegido inicialmente pela patente PI0014735-4, mas envolvendo também outras três patentes: PI0913434-4 e PI0312811-3 e PI0519370-2.

Observa-se, assim, que, no âmbito da Justiça estadual, as partes litigam, em suma, sobre a possibilidade da SUN comercializar o medicamento genérico

Esilato de Nintedanibe e o similar Nidhi o que ocorre por meio de ações. Para melhor compreensão do tema, passo a um resumo das referidas ações, cujas informações foram extraídas das decisões juntadas aos autos:

**1. ação n. 1130110-32.2021.8.26.0100** foi distribuída no dia **30/11/2021** perante a **1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo**, tendo sido promovida pela SUN em face da BOEHRINGE.

**Pedido** "declarar que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi da SUN PHARMA não infringem as patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 da BOEHRINGER".

**Causa de pedir:** impossibilidade das patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 gerarem a proibição da comercialização do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, por se tratar apenas de aspectos meramente secundários e não-essenciais do medicamento de referência Ofev, que eram protegidos pela já expirada patente PI0014735-4.

**2. ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100** foi distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:45**) por dependência da primeira, em razão da conexão, perante a 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo, tendo sido promovida pela SUN em face da BOEHRINGE.

**Pedido:** "declarar que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi da SUN PHARMA não infringem a patente **PI0519370-2** da BOEHRINGER".

**Causa de pedir:** a impossibilidade da patente **PI0519370-2** gerar a proibição da comercialização do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, por se tratar somente um suposto "segundo" uso médico do já conhecido composto nintedanibe e seus sais, que eram protegidos pela já expirada patente PI0014735-4.

**Nesta ação foi concedida liminar** para "determinar que a ré (Boehringer) se abstenha de intentar quaisquer medidas que visem a obstar a distribuição e comercialização o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe (Registro Anvisa n. 146820105) e do medicamento similar Nidhi (Registro Anvisa n. 146820106) por alegada infração da patente PI0519370-2, desde que com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, ou seja, a SUN pode comercializar o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe (Registro Anvisa n. 146820105) e o medicamento similar Nidhi (Registro Anvisa n. 146820106), **por não haver violação da patente PI0519370-2, desde que com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática**, ao argumento de que a bula dos medicamentos comercializados pela SUN (fls. 111/138 e 139/169) demonstra que há quatro indicações (fls. 112 e 140), de forma que a patente **PI0519370-2**, limitada por respeitável decisão proferida nos autos n. Ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ, protege apenas uma das indicações, que é a prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática e que a constatação de que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi, comercializados pela SUN, são mais abrangentes que a patente **PI0519370-2**, limitada por respeitável decisão proferidos nos autos n. Ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ, é suficiente para a caracterização da probabilidade do direito.

**3. ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001** foi distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:41**) perante a **1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro**, tendo sido promovida pela BOEHRINGE em face da SUN e da Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

**Pedido principal** é "cessar imediatamente a exploração – e. g., fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação – de medicamento genérico/similar contendo esilato de nin-tedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou



por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente **PI0519370-2** que expirará em 21.12.2025".

**Causa de pedir** é o uso indevido do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, que infringiriam a **PI0519370-2**, que é uma das quatro patentes que protege no Brasil o medicamento Ofev (PI0014735-4, PI0913434-4, PI0312811-3 e **PI0519370-2**).

**Nesta ação, foi deferida parcialmente a tutela de urgência** para que as rés (SUN e outra) **cessem**, no prazo de 10 (dez) dias contados da intimação desta decisão, **a fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática**, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente **PI0519370-2** que expirará em 21/12/2025, sob pena de multa diária de R\$ 50.000,00 (cinquenta mil reais), indeferindo o requerimento de recolhimento dos medicamentos genéricos contendo esilato de nintedanibe que já foram comercializados.

**4. ação 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ**, que tramita perante a **9ª Vara Federal do Rio de Janeiro** onde foi concedida a liminar para limitar a abrangência da patente **PI0519370-2** constando expressamente que não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com o objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido" (fls. 1373/1377).

Observo que, dos elementos colhidos, se extrai que a empresa SUN entende que a patente principal (PI0014735-4) expirou em 2020 e que as outras três patentes (PI0913434-4, PI0312811-3 e PI0519370-2) protegeriam aspectos meramente secundários e não essenciais do medicamento de referência, Ofev.

A empresa BOEHRINGER, por sua vez, alega que **sua patente está em pleno vigor** e que inexistente prejudicialidade externa entre a ação de nulidade da Justiça Federal e as ações de infração da patente, especialmente porque não há nenhuma decisão suspensiva dos efeitos da patente. Afirma ainda inexistir conexão em relação **à ação distribuída em 2021 na Vara estadual de São Paulo** por se tratar de patentes diversas, ou seja, tratar exclusivamente das patentes PI0312811-3 e PI09913434-4 (autos n. 1130110-32.2021.8.26.0100 da 1ª VSP), sendo certo que

a **PI0519370-2** é discutida tão somente nos autos n. 1075667-63.2023.8.26.0100/SP e 0875986-16.2023.8.19.0001/RJ e, esta sim, objeto do presente conflito. Esclarece que as patentes protegem, de forma separada e independente, invenções distintas que estão presentes no medicamento **Ofev**.

Outrossim, por meio dos certificados das patentes juntados aos autos, depreende-se que a patente PI0519370-2 trata especificamente de composição utilizável na prevenção ou no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Assim, chega-se as seguintes constatações iniciais:

(i) evidenciada a existência de conflito positivo de competência entre o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ;

(ii) não se pode concluir, à primeira vista, pela existência de expressa conexão entre a primeira ação (ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100), proposta em **30/11/2021**, e as outras duas propostas em **13/06/2023** (ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001, 1ª VSP, e ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100, 1ª VRJ), pois, enquanto nestas o objeto é a patente **PI0519370-2**, na primeira o objeto do debate são as patentes PI0913434-4 e PI0312811-3;

(iii) a patente **PI0519370-2** (que trata especificamente de composição utilizável na prevenção ou no tratamento de **fibrose pulmonar idiopática**) é o objeto de ambas as ações propostas no dia **13/06/2023**, sendo, à primeira vista, **prevento o Juízo da Vara do Rio de Janeiro**, uma vez que, embora ambas tenham sido distribuídas no mesmo dia, a ação da Vara do Rio de Janeiro foi distribuída **antes (às 10h41)** que na Vara de São Paulo (**10h45**).

Desse modo, inicialmente, impõe-se a análise da prejudicialidade externa da ação que tramita na Justiça Federal para o fim de concluir se esta ação ensejaria **a obrigatoriedade** de suspensão da(s) ação(ões) de infração.

Pelos poucos elementos constantes dos autos acerca da referida decisão, sabe-se que o objeto é a patente **PI0519370-2** (a mesma das ações propostas na Justiça estadual no dia **13/06/2023**) e as informações constantes da decisão combatida (fl. 4799) são:

Saliento, outrossim, que parte da controvérsia também está submetida, sob ângulo específico, ao crivo da Justiça Federal do Rio de Janeiro, em processo que envolve a participação do INPI (ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ).

Em consulta ao sítio eletrônico da Justiça Federal do Rio de Janeiro, consta a informação de que a Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. ingressou com ação judicial contra o INPI e Boehringer Ingelheim International GMBH com a finalidade de declarar a nulidade da patente PI0519370-2.

Na referida demanda, o Juízo Federal, com base no poder geral de cautela, acolheu requerimento do INPI para que a referida autarquia faça a anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único por ela protegido.

Sobre a questão da prejudicialidade, a decisão atacada assim se expressou:

Nessa primeira análise, verifico que a demanda que está em curso na Justiça Federal discute uma questão que se caracteriza prejudicial ao debate que está sendo realizado na Justiça Estadual, pois envolve a própria nulidade da patente (PI0519370-2).

Logo, ainda que solucionada a questão da competência para o exame das ações propostas na Justiça Estadual, persiste o risco de que sejam prolatadas decisões conflitantes com a que se encontra em deliberação na Justiça Federal.

Assim, avaliando apenas a urgência inerente ao regime de plantão judiciário, entendo prudente suspender a tramitação dos processos da Justiça Estadual e cassar a decisão proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro até posterior deliberação pelo em. Relator.

Com efeito, a existência das citadas decisões conflitantes e a insegurança jurídica delas decorrente impõe a atuação desta Corte Superior para suspender a decisão liminar proferida Juízo de Direito do Rio de Janeiro.

Observa-se ainda, que no caso concreto, a decisão proferida pela justiça federal não tem o condão de declarar, antecipadamente, a nulidade do título ou a sua desconstituição, mas sim de suspender, antecipadamente, os efeitos decorrentes do privilégio ou do registro (i.e. exclusividade de uso), adiantando-se tão somente os efeitos executivos da decisão final que os declaram nulos e os desconstituem.

Evidencia-se aqui que, embora a matéria tenha sido adequadamente analisada sob o enfoque apenas da urgência inerente ao regime de plantão judiciário, impõe-se agora uma reanálise mais aprofundada do tema, em especial, sob o enfoque, já mencionado, do entendimento de não ser obrigatória a suspensão dos processos, ainda que se reconheça a existência de questão prejudicial.

Desse modo, a suspensão do curso de uma ação de infração é medida que não merece ser tomada instintivamente, de maneira imediata, apenas levando em consideração a literalidade do art. 265, IV, *a*, do CPC.

Em realidade, entendo que estamos diante de um conflito aparente de normas de mesmo nível hierárquico. De um lado, a leitura e a interpretação fria da regra processual ensejaria a conclusão de pronta suspensão da ação prejudicada. De outro lado, uma análise sistemática da matéria, à luz da LPI (norma específica e, portanto, prevalente sobre a geral), ensejaria a conclusão de continuidade do feito alegadamente prejudicado, **pois o titular de um direito de propriedade industrial somente perderá sua exclusividade de uso quando sobrevier sentença, transitada em julgado, anulando o respectivo título.**

Necessário, portanto, que sejam sopesados os interesses em disputa e, ao fazê-lo, concluímos que **os direitos de exclusividade de uso outorgados pelo Estado a um particular sempre devem prevalecer**, sob pena de se colocar em risco todo um modelo econômico-desenvolvimentista há muito tempo instituído.

Nessa linha, a suspensão das ações de infração afigura-se excessivamente gravosa, em especial para o titular da patente, pois o prejuízo causado ao titular do direito de propriedade industrial que vê congelada a ação por

si proposta contra terceiro infrator é potencialmente superior ao daquele que, em tese, o está violando, reforçando, assim, a conclusão de prejuízo na suspensão do feito.

No caso concreto, verifico ainda que a decisão liminar dada na Justiça Federal se limitou a, acolhendo o requerimento do INPI, **determinar que a referida autarquia faça a anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou a comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único por ela protegido.** Nesse sentido, evidenciado está que o Juízo Federal não suspendeu liminarmente a validade da patente, nem tão pouco antecipou a probabilidade de sua nulidade.

Assim, inexistindo, no caso concreto, qualquer decisão do **Juízo Federal na ação de nulidade ordenando, eventualmente,** a suspensão dos efeitos do título objeto da disputa (Patente **PI0519370-2**), entendo não ser caso de determinar a suspensão das ações na Justiça Estadual.

Ademais, o juiz estadual sempre poderá suspender o processo e, caso opte por não o fazer, e, eventualmente, venha a ação na Justiça estadual ser julgada procedente, se sobrevier decisão definitiva na ação que corre perante o Juízo Federal decretando a nulidade da patente ou do registro, sempre se pode cogitar da hipótese de propositura de nova ação com base **na mudança de panorama de fato ou direito** (cf. art. 471, I, do CPC), por se tratar de relação continuativa fundada em direito de propriedade industrial.

Consequentemente afigura-se mais gravosa a suspensão, especialmente

quando decretada por esta Corte, já que, na hipótese, estamos diante de uma imposição.

Reforço que, no caso dos autos, há um conflito de competência que, por natureza, é mero incidente processual - e não recurso - e destina-se, tão somente, à solução de divergência sobre o órgão competente para o exercício da atividade jurisdicional, sendo, portanto, incabível o aprofundamento no mérito da questão.

Nessa lógica, entendo que manter a suspensão das ações em tramitação na Justiça estadual no caso concreto afigura-se extremamente gravoso e, portanto, nesse aspecto, merece revisão a decisão atacada.

Assim, avaliando os interesses em jogo, bem como a prevalência do direito de monopólio da empresa agravante, que é titular da patente **PI0519370-2**, entendo que **não há que se sobrestar ações que apurem infrações a este monopólio, devendo ser revogada a suspensão das ações determinada na decisão liminar.**

Dessa maneira, fica evidente a análise específica dos desdobramentos do reconhecimento do conflito positivo entre o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ.

De início, entendo que **não se pode concluir pela aparente conexão** entre a ação declaratória de não infração das patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 (**ação n. 1130110-32.2021.8.26.0100**) e as ações relativas à patente **PI0519370-2** (ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001, 1ª VSP, e ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100, 1ª VRJ), visto que a "avaliação da conveniência do julgamento simultâneo será feita caso a caso, à luz da matéria controvertida nas ações conexas,

sempre em atenção aos objetivos almejados pela norma de regência (evitar decisões conflitantes e privilegiar a economia processual)" (REsp n. 1.255.498/CE, relator Ministro Massami Uyeda, relator para acórdão Ministro Ricardo Villas Bôas Cueva, Terceira Turma, julgado em 19/6/2012, DJe de 29/8/2012).

Nos termos do art. 55, *caput*, e §§ 2º, I, e 3º, do CPC/2015, reputam-se conexas 2 ou mais ações quando lhes for comum o pedido ou a causa de pedir, regra que se aplica à execução de título extrajudicial e à ação de conhecimento relativa ao mesmo ato jurídico. Deve-se também reunir para julgamento conjunto os processos que possam gerar risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles.

No caso em análise, evidenciado ficou que o objeto da primeira ação é, portanto, distinto do objeto das outras duas. No entanto, que são conexas as ações que apuram eventual violação da patente **PI0519370-2**, quais seja: **ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001**, distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:41**), na 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro, e a **ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100**, distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:45**), na 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo.

Com efeito, havendo multiplicidade de demandas envolvendo a mesma lide, "o Superior Tribunal de Justiça decidiu que **o juízo prevento é aquele que primeiro conheceu da primeira ação ajuizada**" (AgInt no CC n. 175.187/SP, relator Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, julgado em 20/4/2021, DJe de 1/7/2021). **É prevento, portanto, o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ.**

Assim, no presente conflito, evidenciada está a existência de decisões

conflitantes proferidas por ambos os juízos o que, por si só já caracterizaria o conflito. A propósito:

As decisões conflitantes proferidas são fatores suficientes a determinar a reunião das ações, porquanto os juízes, quando proferem decisões inconciliáveis, firmam as suas competências, fazendo exsurgir a conexão e a necessidade de reunião num só juízo, caracterizando o conflito de competência (CC n. 57.558/DF, relator Ministro Luiz Fux, Primeira Seção, julgado em 12/9/2007, DJe de 3/3/2008).

Nesse sentido também:

PROCESSUAL CIVIL. AGRAVO INTERNO NO CONFLITO NEGATIVO DE COMPETÊNCIA. CONEXÃO. CAUSAS DE PEDIR FUNDADAS EM VALIDADE DE RESOLUÇÕES DO CONFEA. FIXAÇÃO DA COMPETÊNCIA. NECESSIDADE DE JULGAMENTO UNIFORME PARA A QUESTÃO. PRINCÍPIO DA SEGURANÇA JURÍDICA. CRITÉRIO DA PREVENÇÃO PELA CITAÇÃO VÁLIDA. 1. Trata-se de Conflito Positivo de Competência suscitado pelo Conselho Regional de Engenharia e Agronomia do Estado de São Paulo entre o Juízo da 22ª Vara Federal em Brasília e o Juízo da 26ª Vara Federal em São Paulo. O suscitante quer que se reconheça a competência do Juízo Federal da 22ª Vara Federal da Seção Judiciária do Distrito Federal e a consequente incompetência da Justiça paulista, sob o argumento de que prevento o juízo do Distrito Federal. 2. Apesar de as demandas citadas serem distintas, em razão da ausência de identidade de partes, verifica-se que há conexão entre elas, pois lhes são comuns os pedidos e as causas de pedir. 3. Os feitos 1026180-55.2020.4.01.340, 1030953-46.2020.4.01.3400, 1031791- 86.2020.4.01.3400 e 5018459-75.2020.4.03.6100 discutem a elegibilidade ou não de Vinicius Marchese Marinellie, bem como a validade do registro de sua candidatura, fundando-se na interpretação do art. 81 da Lei 5.194/1966 e nas supostas ilegalidade e irretroatividade da Resolução 1.114/2019 e do art. 3º, § 1º, da Resolução 1.115/2019. A ação 1038515-43.2019.4.01.3400, por sua vez, discute a validade das citadas resoluções. 4. **A caracterização de Conflito positivo de Competência, quando há decisões conflitantes proferidas por juízos distintos, já foi reconhecida pelo Superior Tribunal de Justiça. Precedentes: CC 98.574/RS, Rel. Ministro Sidnei Beneti, Segunda Seção, DJe 27/10/2010; CC 150.904/SP, Rel. Ministro Moura Ribeiro, Segunda Seção, DJe 28/05/2018 e CC 137.896/RJ, Rel. Ministro Benedito Gonçalves, Primeira Seção, DJe 9/8/2017.** 5. Nos termos do art. 55, § 3º, do CPC, serão reunidos para julgamento conjunto os processos que possam gerar risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles. 6. Além disso, de acordo com o parágrafo único do art. 2º da Lei 7.347/1985, combinado com o art. 55, § 3º, já foi reconhecido pelo Superior Tribunal de Justiça a necessidade de reunir processos, por conexão, quando lhes for comum o pedido ou a causa de pedir, assim como daqueles feitos em que possa haver risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias, caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles, em homenagem ao postulado da segurança jurídica. Nesse sentido: CC 151.550/CE, Rel. Ministra Assusete Magalhães, Primeira Seção, DJe 20/5/2019; CC 140.664/RJ, Rel. Ministro Antonio Carlos Ferreira, Segunda Seção, DJe 18/11/2016 e CC 145.918/DF, Rel. Ministro Og Fernandes, Primeira Seção, DJe 17/05/2017. 7. **Nas aludidas hipóteses, o Superior Tribunal de Justiça decidiu que o juízo prevento é aquele que primeiro conheceu da primeira ação ajuizada.** 8. Por fim, não há como cogitar da impossibilidade de reunião dos feitos em virtude de existir ações



individuais e coletivas, porque o Superior Tribunal de Justiça reconheceu a possibilidade de reunião em casos semelhantes. A propósito: CC 160.428/DF, Rel. Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, DJe 7/5/2020 9. No caso dos autos, o primeiro processo 1038515-43.2019.4.01.3400 foi distribuído em 19 novembro de 2019 à 22ª Vara Cível Federal de Brasília, e no segundo feito ajuizado, em 2.5.2020 (1026180-55.2020.4.01.3400 2), foi reconhecida a conexão, tendo sido redistribuído por prevenção. Todas as demais demandas tramitam na citada 22ª Vara Cível Federal de Brasília, com exceção da 5018459-75.2020.4.03.610, último feito a ser ajuizado. 10. Aplicando-se a regra da prevenção, não merece reparo a decisão agravada que reconheceu a competência da 22ª Vara Cível Federal de Brasília. 11. Agravo Interno não provido. (AgInt no CC n. 175187 SP 2020/0257887-7, relator Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, julgado em 20/04/2021, DJe de 01/07/2021.)

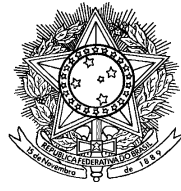
Ante o exposto, **defiro o pedido de reconsideração para:**

- 1) **declarar competente o Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro para conhecer e julgar as ações sobre infração à patente PI0519370-2**, quais sejam a ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001 da 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro e a ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo, devendo esta ser imediatamente remetida ao Juízo 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro, competente para a matéria, **ante a prevenção;**
- 2) **revogar a decisão liminar** proferida na ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo;
- 3) **revogar a suspensão** genérica dos processos em tramitação na Justiça estadual;
- 4) **restabelecer a decisão liminar** proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro, devendo dela constar, expressamente, que "**a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática**", conforme anotação no INPI determinada pela Justiça Federal.

Comunique-se os juízos envolvidos.

Brasília, 10 de agosto de 2023.

Ministro João Otávio de Noronha  
Relator



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

**EGRÉGIO TRIBUNAL REGIONAL FEDERAL DA 2ª REGIÃO  
AGRAVO DE INSTRUMENTO N. 5009980-82.2023.4.02.0000  
AGRAVANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH**

**AGRAVADOS: SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.**

**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL - INPI  
RELATORA: DESEMBARGADORA FEDERAL SIMONE  
SCHREIBER – 1ª TURMA ESPECIALIZADA**

**PARECER DO MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL**

Douta Relatora,

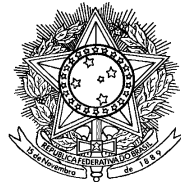
Trata-se de agravo de instrumento com pedido de atribuição de efeito suspensivo, interposto por BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, com o fito de reformar decisão proferida pelo Juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro/SJRJ que, nos autos da ação ajuizada por SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. em face da ora agravante e do INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL - INPI, de nº 5066657-58.2023.4.02.5101, deferiu o requerimento formulado pela autarquia para determinar a *“anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido”* (evento 13 dos autos principais).



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

A ação originária foi ajuizada pela empresa SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. objetivando a declaração de nulidade da referida patente, sob o argumento de que ela não cumpriria os requisitos da novidade e da atividade inventiva.

Foi aduzido na inicial daqueles autos, em síntese, que: (i) *“a patente PI0519370-2 reivindica uma suposta invenção de ‘segundo’ uso médico, consistente no emprego do já conhecido composto nintedanibe e seus sais para a preparação de um medicamento útil no tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Ocorre que o estado da técnica já revelava literalmente o uso do nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar, que é praticamente a mesma doença reivindicada na patente”*; (ii) *“justamente porque a fibrose pulmonar é uma patologia intrinsecamente ‘idiopática’, pode-se seguramente dizer que o requisito da novidade não é atendido pela PI0519370-2, uma vez que o composto nintedanibe (e seus sais) já fazia parte do estado da técnica e já havia sido revelado para uso no tratamento de fibrose pulmonar”*; (iii) *“ainda que se considerasse que a PI0519370-2 teria cumprido com o requisito da novidade, não há dúvidas de que o requisito da atividade inventiva tampouco foi cumprido, porque o estado da técnica motivava o técnico no assunto a usar o nintedanibe e seus sais para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, na medida em que o uso desse mesmo composto já estava previsto e sugerido para o tratamento de fibrose pulmonar nas anterioridades que serão apresentadas”* e (iv) *“tendo o técnico no assunto pleno conhecimento acerca do potencial terapêutico do nintedanibe (e seus sais) no tratamento de fibrose pulmonar; ciência de que a FPI constitui mais de 50% de todos os pacientes com fibrose*

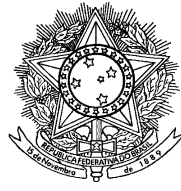


**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*pulmonar; e a compreensão de que o foco quanto ao tratamento de doenças idiopáticas (isto é, com causas desconhecidas) reside no combate de seus sintomas, seria óbvio para o técnico no assunto, frente aos referidos ensinamentos do estado da técnica, que o nintedanibe e seus sais seriam úteis para preparar um medicamento para tratar a fibrose pulmonar idiopática, como reivindicado na PI0519370-2”.*

A autora requereu a concessão da tutela de urgência para *“determinar a suspensão dos efeitos da patente de invenção PI0519370-2, erga omnes ou subsidiariamente em relação à Autora e empresas do seu mesmo grupo econômico, até o final desta ação, determinando-se ainda a publicação da referida suspensão na Revista da Propriedade Industrial – RPI, servindo a decisão como intimação para que a Ré tome ciência da suspensão dos efeitos da patente o quanto antes possível”* (evento 1, INIC1, pág.63 JFRJ).

Afirmou que a probabilidade do direito está presente, ressaltando que professores especialistas confirmaram a ausência de novidade e de atividade inventiva na hipótese em análise. Aduziu, ainda, que *“para que seja concedida a antecipação de tutela prevista no art. 56 da LPI, não é necessário que a Autora conceda absoluta certeza ao juízo do direito que alega, sendo-lhe devido demonstrar apenas a alta probabilidade de que este seja efetivamente reconhecido ao final da demanda, como ocorre na presente hipótese”.*



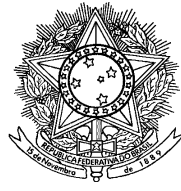
**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

Alegou também estar configurado o *periculum in mora* “consistente no risco: (i) de desabastecimento do sistema público de saúde, que conta com os medicamentos da Autora para tratar não apenas a Fibrose Pulmonar Idiopática, mas diversas outras enfermidades; (ii) de que tratamentos de pacientes sejam interrompidos de forma abrupta e irreversível; e (iii) de que o erário seja significativamente prejudicado”.

Na decisão agravada a magistrada *a quo* indeferiu a tutela de urgência nos termos requeridos pela autora da ação, por entender ausente a probabilidade do direito. Contudo, deferiu o pleito do INPI, determinando que a autarquia fizesse anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido. O *decisum* restou assim fundamentado:

*“O art. 56, §2º da LPI autoriza a suspensão dos efeitos da patente em sede judicial, preventiva ou incidentalmente, desde que atendidos os requisitos processuais próprios. Assim, à luz do art. 300 do Código de Processo Civil, cabe verificar se estão presentes no caso os requisitos da probabilidade do direito e do perigo de dano.*

*Inicialmente, cabe ressaltar que, segundo a carta-patente juntada no Evento 4, Anexo 2, a patente PI0519370-2, intitulada "EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTICAS", foi depositada em 21/12/2005, com prioridade unionista do pedido de patente EP 04 030770.4 de 24/12/2004, e concedida em 13/06/2023.*



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*O privilégio concedido pelo INPI trata-se de uma patente de segundo uso médico. Isso porque a patente PI0014735-4, depositada em 09/10/2000, concedida em 10/07/2012 e **expirada em 09/10/2020** reivindicava a invenção do nintedanibe e seus sais. Em outras palavras, o que difere a patente anulanda daquela concedida em 2012 é justamente o novo emprego de tal composto na preparação de medicamentos para tratamento ou prevenção da fibrose pulmonar idiopática.*

*No presente caso, um dos fatos mais relevantes deriva justamente desse segundo uso: o medicamento de referência cujo princípio ativo é o esilato de nintedanibe, da ré BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, possui mais de uma indicação terapêutica. Ocorre que, como explicado, há proteção patentária em vigor apenas para o uso do composto em preparação de medicamento para tratamento da fibrose pulmonar idiopática, não havendo direito de exclusividade para o uso nas preparações de medicamento para tratamento das demais doenças.*

*A parte autora, como fabricante de medicamentos genérico e similar, está atualmente impedida de fabricar e vender, entre outros, medicamentos a base do esilato de nintedanibe para qualquer indicação terapêutica, por força da tutela de urgência conferida no processo de n. 0875986-16.2023.8.19.0001. Evidentemente, a ordem da Justiça Estadual apenas proíbe a fabricação e venda de medicamentos a base de nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, porém, considerando-se os termos da aprovação regulatória do medicamento de referência, é impossível que os genéricos/similares não prevejam a indicação terapêutica relacionada ao privilégio.*

*Do nosso sistema de regulação de medicamentos decorre uma idiosincrasia em casos como o presente, pois determina-se que a bula do medicamento genérico/similar seja harmonizada com a do medicamento de referência. Assim, quando se está diante há uma patente de segundo uso médico em vigor cobrindo apenas o uso do composto para tratamento de **UMA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**, acaba-se por retirar do mercado um genérico/similar que possui outras indicações terapêuticas para que o uso do composto **JÁ ESTÁ EM DOMÍNIO PÚBLICO.***



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

Em outras palavras, a exigência infralegal da ANVISA na RDC 47/2009 inviabiliza a venda de um medicamento com a exclusão de indicação terapêutica para que exista direito de exclusividade relacionado. Considerando que há necessidade de se prever em bula a indicação terapêutica relacionada à patente de segundo uso médico, é possível que se argumente que a simples fabricação do medicamento genérico ou similar configura infração da patente de segundo uso médico. Assim, todos os pacientes que poderiam se beneficiar de um medicamento mais barato para as indicações terapêuticas que não se relacionam com a patente em vigor são lesados.

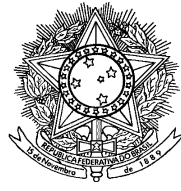
No caso concreto, pacientes com câncer de pulmão, doença pulmonar intersticial e outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo deixam de ter acesso a medicamentos mais baratos - via SUS e via saúde suplementar - por conta do entendimento de que há infração à patente pela previsão da indicação terapêutica de fibrose pulmonar idiopática em bula. Nesse sentido, ocorre, na verdade nua e crua, uma extensão do escopo da exclusividade conferida pelo INPI, e um potencial abuso do direito de patente.

**Portanto, é evidente que a livre concorrência - e principalmente - a saúde pública estão sendo lesadas pelos efeitos concretos da patente anulanda. Assim, entendo que está preenchido o requisito do perigo de dano.**

No que tange à probabilidade do direito, a autora alega que a patente PI0519370-2 é nula por não apresentar novidade ou atividade inventiva.

A parte autora alega que o uso do nintedanibe para a fibrose pulmonar já era revelado no estado da técnica. A autora afirma que o INPI, na análise da novidade, cometeu erro metodológico, pois elencou como estado da técnica mais próximo o documento que revela a ação antifibrótica da pirfenidona, enquanto deveria ter analisado as anterioridades D1 (WO2004017948), D2 (WO0127081) e D8 (WO2004096224), que revelam justamente o nintedanibe. No âmbito da ação judicial, traz novas anterioridades não enfrentadas no exame técnico do INPI.





**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

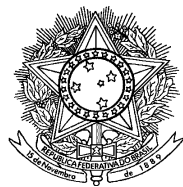
*Nesse ponto específico, o INPI se manifestou no parecer técnico em grau de recurso (Evento 1, Anexo 10, p. 49) no sentido de que a previsão do uso do composto para tratamento da fibrose pulmonar em tais documentos não teria sido comprovado, sendo um ensinamento meramente especulativo. Veja-se:*

*Embora seja entendimento deste colegiado que o termo “idiopático” para definir uma fibrose pulmonar não diferencie esta fibrose pulmonar de uma fibrose pulmonar definida de forma mais genérica no estado da técnica, como, por exemplo, em D1, o fato é que este documento não apresenta resultados de testes in vivo que comprovem através de exemplos concretos o uso do nintedanibe no tratamento de uma fibrose pulmonar, seja esta idiopática ou não. Assim, é possível considerar que D1 não apresenta informações suficientes para que um técnico no assunto coloque em prática o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar, sendo este ensinamento, portanto, meramente especulativo. Este mesmo entendimento vale para os documentos D2 e D8, os quais, de forma semelhante à D1, não mostram através de testes in vivo o uso do nintedanibe e sais do mesmo no tratamento da fibrose pulmonar, seja esta idiopática ou não. Desta forma, D1, D2 e D8 não revelam o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática, logo não antecipam a matéria ora pleiteada.*

*Nesse ponto, a aferição do estado da técnica e a presença de novidade no caso demandam exame técnico, incompatível com a cognição sumária da tutela de urgência, para se verificar se os documentos citados revelavam integralmente a invenção reivindicada pela patente PI0519370-2.*

*Melhor sorte não há com relação à alegação de ausência de atividade inventiva, que também depende de prova pericial. Ainda que o exame inicial do INPI tenha entendido pela ausência de atividade inventiva, a conclusão foi revista em grau de recurso (Evento 1, Anexo 10, p. 52):*

*Em síntese, nenhum de D1, D2, D8 e D16 revelam de forma suficiente uma ação inibitória do nintedanibe na proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão. Na ausência de uma comprovação clara da ação antifibrótica para o nintedanibe nestes documentos, não é possível afirmar que estes documentos moti-*



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*variam um técnico no assunto a substituir o antifibrótico pirfenidona pelo nintedanibe de forma a prover um tratamento alternativo para a fibrose pulmonar idiopática.*

*Somente um técnico no assunto poderá responder se haveria motivação de buscar o uso de nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, considerando-se os ensinamentos disponíveis à época.*

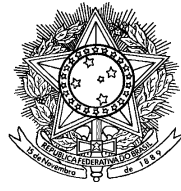
*Note-se que o INPI manteve, no Evento 9, a posição de que a patente concedida é válida. Tampouco há notícia de que outros escritórios de patentes tenham indeferido pedido de patente ou anulado eventual concessão de patente para essa mesma invenção.*

*Assim, este juízo não dispõe, neste momento processual, de elementos que autorizem desconsiderar a presunção de legalidade do ato do INPI. Ausente a probabilidade do direito, a tutela de urgência conforme requerida pela autora deve ser indeferida.*

*Entretanto, considerando-se a gravidade dos danos causados à saúde pública e à livre concorrência pelos efeitos concretos da patente PI0519370-2, entendo que a anotação requerida pelo INPI é cabível, na forma do art. 59, II da LPI, conforme o poder geral de cautela do juízo.*

*Assim, defiro o requerimento do INPI para que a autarquia faça anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido”. (destaques nossos e originais)*

Na inicial do presente agravo (evento 1 – INIC1), a empresa BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH aduziu, em síntese que:



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

- *“a decisão é extra petita e conseqüentemente nula. A SUN PHARMA, autora da demanda de origem, jamais formulou pedido de anotação em sua petição inicial, de modo que a determinação contida na decisão agravada não reflete uma concessão ‘parcial’ da tutela de urgência pleiteada ou em ‘menor extensão’, mas acolhimento de um pedido que nunca foi feito”;*

- *“a determinação contida na ordem judicial é totalmente desnecessária e inútil, na medida em que simplesmente ratifica o escopo de proteção da patente, definido pelo INPI (arts. 25 e 41 da LPI)”;*

- *“além de inútil, é também impossível, porque o art. 59, II, da LPI elenca as hipóteses de anotações que podem ser realizadas pelo INPI, dentre as quais não se verifica a limitação dos efeitos da patente, e é exatamente ao que a decisão agravada determinou que a autarquia federal proceda”;*

- *“a decisão contém determinação totalmente descabida, já que, nos termos do art. 109, I, da CF, a justiça federal não tem competência para determinar a inclusão de anotação de patente de modo a permitir a exploração de um certo medicamento genérico/similar sem infringir a patente com a dita anotação”;*

- *“não há qualquer risco de dano, seja à livre concorrência, seja à saúde pública, que demande tutela do Poder Judiciário in casu, na medida em que a BOEHRINGER pretende tão*



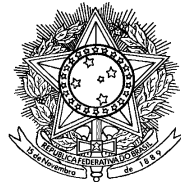
**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*somente fazer valer os seus direitos patentários, no estrito limite do seu título”;*

*- “a decisão agravada viola o art. 300 do CPC, pois, ao mesmo tempo em que reconhece ausente a probabilidade do direito alegado pela SUN PHARMA4 – presumindo a validade do ato concessivo da patente praticado pelo INPI – concedeu parcialmente a liminar pleiteada, ignorando que os pressupostos do mencionado dispositivo devem estar preenchidos cumulativamente”;*

*- o único efeito da decisão agravada será “o de causar tumulto e confusão, inclusive em relação ao que já restou decidido pela justiça estadual do Rio de Janeiro na ação de infração de patente distribuída pela BOEHRINGER, na prática desautorizando a decisão da justiça carioca e limitando os direitos adquiridos pela agravante a partir da concessão do título patentário (ainda que seus efeitos estejam plenamente em vigor e que o próprio INPI tenha ratificado a sua validade)”;*

*- a determinação de intimação da ANVISA para informar interesse no feito é equivocada, tendo em vista “art. 229-C da LPI (que determinava que a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da ANVISA) foi revogado há cerca de dois anos, pela Lei nº 14.195, de 2021”. Sustentou que “mesmo quando o referido dispositivo estava em vigor, a participação da Anvisa não dizia respeito à patenteabilidade, o que novamente denota a impertinência da sua manifestação, eis que a ação de origem visa,*



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

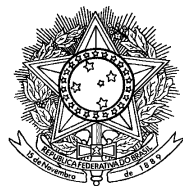
*justamente, à declaração da nulidade da patente da Agravante”. Seguiu afirmando que “eventual opinião da ANVISA sobre o alcance da patente de segundo uso é totalmente irrelevante no caso concreto, em que a discussão deve se ater a dirimir se os requisitos de patenteabilidade da patente sub judice estão presentes ou não (e estão, como certamente será verificado em perícia técnica), sendo pertinente, portanto, a manifestação do INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI, que inclusive já ratificou a validade do título patentário”.*

Ao final pleiteou a agravante *“a revogação in totum da decisão agravada, a fim de que a patente da BOEHRINGER permaneça eficaz e sem qualquer anotação ilegal, bem como de que seja revogada a determinação de intimação da ANVISA para informar o seu interesse na participação no feito”*. Requereu, ainda, que os efeitos da decisão agravada fossem suspensos até o julgamento final do presente recurso.

No evento 6, decisão da ilustre Relatora, indeferindo o pedido de atribuição de efeito suspensivo ao agravo de instrumento, por não ter vislumbrado o perigo de dano ou risco ao resultado útil do processo.

Contrarrazões da SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL no evento 13.

Petição do INPI, no evento 15, afirmando que para o pronunciamento da autarquia *“é necessário um exame técnico apurado”*.



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

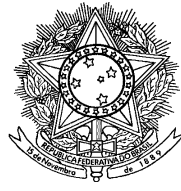
Destacou que *“diante da presunção de legalidade dos atos administrativos, sua desconstituição somente poderá ser feita pelo Poder Judiciário diante da demonstração cabal de vício que enseje sua nulidade”*.

**Vieram os autos ao Ministério Público Federal. Passo a opinar.**

Conforme relatado, pretende a agravante a revogação da decisão que determinou que o INPI promovesse a *“anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido”*.

Para tanto alegou a recorrente que a decisão objurgada é *extra petita* uma vez que a autora do feito originário em momento algum pleiteou fosse ordenada a referida anotação. Além disso, sustenta ser a decisão inútil, uma vez que apenas reforçaria a proteção conferida pela patente PI0519370-2, afirmando, ainda, haver o perigo de dano consistente *“nos efeitos, advindo da decisão agravada e potencializados pela conduta da SUN PHARMA de tumultuar as discussões e desviar o foco da validade da patente PI0519370-2, que foi confirmada pelo INPI de forma isenta e bem fundamentada”*.

Contudo, o presente recurso não merece ser provido.



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

O magistrado, diante do poder geral de cautela que detém, possui o poder-dever de determinar medidas que garantam a efetividade/utilidade da prestação jurisdicional. Nesse diapasão, dispõe o art. 297, do CPC, que “*o juiz poderá determinar as medidas que considerar adequadas para efetivação da tutela provisória*”.

Assim, não merece prosperar a alegação de que a decisão agravada é *extra petita*, mesmo porque o pleito liminar da empresa ora agravada, repise-se, foi **INDEFERIDO**.

Tal fato, todavia, não impede o juízo de determinar medidas *ex officio* ou mesmo que ultrapassem os limites daquilo que foi pleiteado pela parte – que não ocorreu na hipótese, é bom frisar – eis que o que se verificou foi o atendimento de requerimento do INPI, que, até o momento, figura como réu, ao lado da empresa ora agravante, no feito originário.

Corroborando o entendimento aqui exposto, a jurisprudência do Superior Tribunal de Justiça:

***PROCESSUAL CIVIL. AGRAVO INTERNO NA PETIÇÃO. MEDIDA CAUTELAR. DEFERIMENTO EX OFFICIO. POSSIBILIDADE. LIMITES DO PEDIDO. OBSERVÂNCIA. DESNECESSIDADE. CARÁTER PROVISÓRIO. EFICÁCIA DA TUTELA JURISDICIONAL. PREVALÊNCIA. EXORBITÂNCIA. AJUSTE. CABIMENTO. RECURSO PARCIALMENTE PROVIDO.***

***1. O poder geral de cautela, positivado no art. 297 do CPC/2015, autoriza que o juiz defira medidas 'ex officio', no escopo de preservar a utilidade de provimento jurisdicional futuro.***

***1.1. Não contraria o princípio da adstrição o deferimento de medida cautelar que diverge ou ultrapassa os limites do pedido***



MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO

*formulado pela parte, se entender o magistrado que essa providência milita em favor da eficácia da tutela jurisdicional.*

*2. No caso concreto, embora o TJ local tenha afirmado a ausência dos requisitos para o deferimento da tutela de urgência pleiteada - entendida essa como a abstenção total do uso das invenções objeto do litígio - deferiu medida cautelar de natureza alternativa e provisória para evitar o enriquecimento indevido da agravada, que teria deixado de remunerar sua contraparte pelo uso das patentes.*

*2.1. Evidenciada, contudo, a exorbitância do valor fixado para o pagamento - correspondente à contratação global de licenciamento, que envolve o uso de dezena de milhares de patentes em todo o mundo -, é possível ajustá-lo, ainda de forma provisória e com suporte no poder geral de cautela, utilizando-se dos mesmos parâmetros avençados pelas partes na contratação que outrora entabularam.*

*3. Agravo interno a que se dá parcial provimento.*

*(AgInt na Pet n. 15.420/RJ, relator Ministro Antonio Carlos Ferreira, Quarta Turma, julgado em 6/12/2022, DJe de 13/12/2022.)*

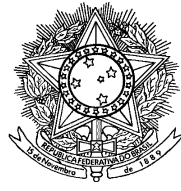
Ademais, conforme ressalta a própria recorrente, a anotação em questão apenas ratifica a proteção conferida pela patente PI0519370, não havendo qualquer demonstração no sentido de que ela causaria “*tumulto e confusão*” a caracterizar o perigo de dano ou risco ao resultado útil do processo.

No mesmo sentido, a decisão que indeferiu o requerimento de atribuição de efeito suspensivo ao presente recurso (evento 6):

*“No caso concreto, não vejo configurado o perigo de dano ou risco ao resultado útil do processo.*

*Isso porque não basta a alegação de perigo genérico, sendo necessário que se traga elementos que apontem para o risco concreto que justifique a medida pretendida.*





**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*No caso dos autos, ao contrário do que sustenta agravante, não entendo que a decisão combatida teria o condão de "tumultuar as discussões e desviar o foco da validade da patente PI0519370-2", sobretudo porque, como destacado pela própria agravante, a anotação determinada pelo Juízo a quo apenas reforçou o escopo da proteção patentária, não se tratando de declaração parcial de nulidade da patente por uma via transversa.*

*(...)"*

Ainda sobre o cabimento da ordem de anotação impugnada pela recorrente, destacam-se excertos das contrarrazões apresentadas pela SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. (evento 13), por serem bastante elucidativos:

*"(...) a anotação requerida pelo INPI e determinada pelo Juízo a quo apenas esclarece o teor das reivindicações, de modo que jamais poderia causar quaisquer prejuízos para a BOEHRINGER.*

*Conforme apontado pela BOEHRINGER, são as reivindicações que determinam o escopo de proteção da patente, sendo que tais reivindicações devem ser claras, precisas e fundamentadas em um relatório descritivo que descreva suficientemente a suposta invenção para o técnico no assunto (arts. 24 e 25 da LPI). Dito isso, ambas as partes concordam que a anotação não modifica o escopo de proteção já definido pelas reivindicações, não constituindo uma emenda.*

*(...)*

*Assim, a anotação determinada pelo Juízo especializado a quo é decerto útil, uma vez que eliminará quaisquer dúvidas de interpretação acerca do limitado objeto da PI0519370-2, que não*



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*impede a preparação de medicamentos para outros usos não cobertos pela patente.*

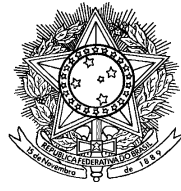
**VI. POSSIBILIDADE E CABIMENTO DA ANOTAÇÃO**

*(...) a anotação é medida que está **expressamente prevista no art. 59, II, LPI**: “o INPI fará as seguintes anotações: [...] II - de **QUALQUER limitação** ou ônus que recaia sobre o pedido ou a patente”. Assim, não há dúvidas de que um mero esclarecimento acerca dos limites da matéria reivindicada está dentro das possibilidades de anotação previstas no artigo 59, II, que se refere a **qualquer** tipo de limitação.*

*(...)*

*De qualquer forma, o art. 59 da LPI trata apenas das anotações que o INPI pode fazer diretamente, ou seja, ele não limita a atuação do Poder Judiciário. Em outras palavras, ainda que se interpretasse que o referido dispositivo não abarcaria a realização de anotação de esclarecimento acerca do escopo de proteção de patente, é evidente que isso não limitaria o Poder Judiciário, que pode determinar a realização de tal anotação com base no poder geral de cautela do magistrado, conforme já tratado acima nestas contrarrazões. Assim, o cumprimento da medida determinada pelo Juízo a quo não constitui anotação extravagante sem previsão legal, mas apenas o cumprimento de determinação judicial.*

*Além disso, tampouco fazem sentido os argumentos da BOEHRINGER de que a anotação não teria cabimento, pois não caberia ao INPI realizar análise de infração e porque a Justiça Federal não teria competência para determinar a medida.*



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*A uma porque não se trata de análise de infração, Trata-se de esclarecer o escopo de proteção compreendido pelo INPI quando examinou o referido pedido de patente – o que, ao contrário do que alega a BOEHRINGER, é, sim, atribuição do INPI. Afinal, a finalidade do INPI é executar as normas que regulam a propriedade industrial (art. 2º da Lei nº 5.648/1970), sendo a autarquia que realiza o exame dos pedidos de patente e, portanto, determina o escopo de proteção das patentes concedidas. Assim, a anotação não está determinando que os medicamento da SUN PHARMA estão ou não dentro do escopo da PI0519370-2, sendo evidente – repise-se – que não se trata de análise de infração.*

*E a duas porque a Justiça Federal é naturalmente competente em função da pessoa, tendo em vista que o INPI é uma autarquia federal, e porque compete precipuamente ao Poder Judiciário realizar o controle judicial dos atos administrativos, como é o caso do objeto da ação de origem e isso decerto tampouco configura uma análise de infração, como a Agravante quer fazer crer.*

(...)” (destaques nossos e originais)

Destaca-se também a decisão proferida nos autos do Conflito de Competência nº 198259 - SP (2023/0228921-8)<sup>1</sup> que declarou competente o Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro para conhecer e julgar as ações<sup>2</sup> sobre infração à patente PI0519370-2,

<sup>1</sup> [https://processo.stj.jus.br/processo/dj/documento/mediado/?tipo\\_documento=documento&componente=MON&sequencial=202434633&tipo\\_documento=documento&num\\_registro=202302289218&data=20230814&formato=PDF](https://processo.stj.jus.br/processo/dj/documento/mediado/?tipo_documento=documento&componente=MON&sequencial=202434633&tipo_documento=documento&num_registro=202302289218&data=20230814&formato=PDF)

<sup>2</sup> A ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001 da 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro e a ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

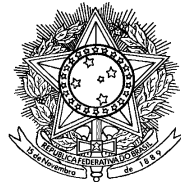
restabelecendo a liminar concedida<sup>3</sup> por aquele juízo e determinando que daquela decisão deve constar, expressamente, que a referida patente “*não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, conforme anotação no INPI determinada pela Justiça Federal*”.

Naquela oportunidade, o Superior Tribunal de Justiça reconheceu “*a existência de conflito positivo de competência entre os juízos das varas da Justiça estadual (1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ), em especial porque proferidas decisões judiciais, à primeira vista, inconciliáveis*” e *a inexistência de “conflito entre a Justiça estadual e Federal no caso concreto, uma vez que o STJ já definiu, no Tema repetitivo n. 950, que há concorrência de competências entre a Justiça estadual e Federal:*

*Tema 950: As questões acerca do trade dress (conjunto-imagem) dos produtos, concorrência desleal, e outras demandas afins, por não envolver registro no INPI e cuidando de ação judicial entre particulares, é inequivocamente de competência da justiça estadual, já que não afeta interesse institucional da autarquia federal. No entanto,*

---

<sup>3</sup> “Assim, defiro parcialmente a tutela de urgência para que as rés cessem, no prazo de 10 (dez) dias contados da intimação desta decisão, a fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente PI0519370-2 que expirará em 21/12/2025, sob pena de multa diária de R\$ 50.000,00 (cinquenta mil reais), indeferindo o requerimento de recolhimento dos medicamentos genéricos contendo esilato de nintedanibe que já foram comercializados.” (evento 2 – ANEXO2, págs. 2/3)



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

*compete à Justiça Federal, em ação de nulidade de registro de marca, com a participação do INPI, impor ao titular a abstenção do uso, inclusive no tocante à tutela provisória.”*

É importante ressaltar que, como dito, a anotação objurgada apenas ratifica a proteção conferida pela patente PI0519370, não autorizando a empresa detentora da referida patente estender os seus efeitos para todo e qualquer uso do nintedanibe e seus sais, **assim como também não autoriza de forma alguma, outras empresas, como a agravada, a comercializar medicamentos que contenham tais substâncias, SE o objeto específico da aquisição for o de prevenir ou tratar a fibrose pulmonar idiopática.**

Se, eventualmente, for constatado que a empresa agravada vem se prevalecendo da decisão ora atacada para violar o direito patentário até o momento garantido à agravante **esta empresa certamente estará autorizada a, valendo-se dos instrumentos judiciais adequados e perante o juízo competente, inibir essa prática vedada, o que poderá, inclusive proporcionar-lhe vultosos valores a título de indenização.**

Assim, considerando que a decisão agravada está suficientemente fundamentada e de acordo com os elementos levados à apreciação do julgador, não se pode olvidar que ela está inserida no poder geral de cautela do juízo, e sua reforma, por meio de agravo de instrumento, somente se daria em hipóteses em que o juízo conferisse à lei interpretação teratológica, isto é, fora da razoabilidade jurídica, ou



**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA REGIONAL DA REPÚBLICA - 2ª REGIÃO**

quando o ato se apresentasse flagrantemente ilegal, ilegítimo e abusivo, conforme decisões do E. Tribunal Regional Federal da 2ª Região (AG 2010.02.01.017607-0, Sexta Turma Especializada, Rel. Des. Fed. Guilherme Couto, E-DJF2R 14/02/2011; AG 2010.02.01.007779-1, Sétima Turma Especializada, Rel. Des. Fed. José Antônio Lisboa Neiva, E-DJF2R 01/02/2011), não sendo, como demonstrado, o caso dos presentes autos.

Ante o exposto, manifesta-se a Procuradoria Regional da República pelo **desprovimento do presente agravo de instrumento.**

Rio de Janeiro, 21 de setembro de 2023.

***PAULO FERNANDO CORRÊA***  
***Procurador Regional da República***



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

Avenida Rio Branco, 243, Anexo I, 7º andar - Bairro: Centro - CEP: 20040-009 - Fone: (21)3218-8394 -  
www.jfrj.jus.br - Email: 09vf@jfrj.jus.br

**PROCEDIMENTO COMUM Nº 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ**

**AUTOR:** SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

**RÉU:** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

**RÉU:** INPI-INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**DESPACHO/DECISÃO**

Trata-se de ação movida por SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA contra INPI-INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL e BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, objetivando a declaração de nulidade da patente PI0519370-2, com pedido de tutela de urgência.

Aduz a autora que a concessão da patente de invenção em comento, intitulada “Emprego de indolinonas e seus sais na preparação de medicamentos para tratamento ou prevenção de doenças fibróticas”, viola os artigos 8º; 11; 13; 46 e 56, *caput*, da LPI; o artigo 5º, inciso XXIX, da Constituição Federal; o artigo 27 (1) do Acordo TRIPS (Decreto n. 1.355/94), bem como normas infralegais contidas na Resolução/INPI/PR n. 208/2017 (subitens 9.1.1 e 9.1.2), por estarem ausentes os requisitos de novidade e atividade inventiva.

Narra que a patente PI0519370-2 reivindica uma invenção de segundo uso, que consiste no uso do composto nintedanibe e seus sais para a preparação de um medicamento para tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Sustenta a autora que o estado da técnica já revelava literalmente o uso do nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar, a qual argumenta ser praticamente a mesma doença relacionada na patente, pelo que não haveria novidade no caso.

A parte autora diz, ainda, que "o requisito da atividade inventiva tampouco foi cumprido, porque o estado da técnica motivava o técnico no assunto a usar o nintedanibe e seus sais para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, na medida em que o uso desse mesmo composto já estava previsto e sugerido para o tratamento de fibrose pulmonar".

Com relação ao pedido de tutela de urgência, a autora alega que há risco de desabastecimento, interrupção de tratamentos e oneração excessiva do erário. Alega que o medicamento cujo princípio ativo é o nintedanibe possui outras

**5066657-58.2023.4.02.5101**

**510010624511.V106**



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

indicações terapêuticas além da fibrose pulmonar idiopática, mas que seus medicamentos genérico e similar poderiam vir a ser retirados do mercado por suposta infração à patente PI0519370-2.

No Evento 3, a ré BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH se manifesta sobre o pedido de tutela de urgência, alegando que as patentes de invenção de segundo uso médico já foram reconhecidas como válidas no ordenamento jurídico nacional e que há presunção de validade do ato de concessão do INPI. Aduz que não há demonstração da probabilidade do direito ou do perigo na demora. Argumenta que o deferimento da tutela causaria dano irreparável à sociedade ré, já que a patente anulanda expirará em menos de dois anos e meio.

A SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA apresenta petição no Evento 4, emendando a inicial para juntar a carta-patente disponibilizada pelo INPI, informando que houve ajuizamento de ação de infração pela sociedade ré na Justiça Estadual e reiterando o pedido de tutela de urgência.

Decisão no Evento 5 determina a manifestação do INPI sobre o pedido de tutela de urgência.

O INPI se manifesta no Evento 9 afirmando a validade da patente conforme concedida, porém esclarecendo que "a patente não impede que terceiros produzam genéricos voltados para outros usos que não o tratamento ou prevenção de fibrose pulmonar idiopática". Requer, assim, o "deferimento da liminar em extensão menor do que a pleiteada, destinando-se à mesma somente a determinar que o INPI faça a anotação de que a patente não impede a produção ou comercialização de genéricos contendo o nintedanibe com objetivo de outros usos, que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido."

No Evento 10, a autora informa que foi concedida tutela de urgência na ação de infração em curso na Justiça Estadual, em 16/06/2023, vedando a fabricação e comercialização, entre outros, de medicamento contendo esilato de nintedanibe "que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática" durante a vigência da patente anulanda, sob pena de multa diária.

No Evento 12, a sociedade ré se manifesta contrariamente ao pedido de anotação formulado pelo INPI. Esclarece que a tutela obtida na ação de infração tem o condão de "tão somente obstar a comercialização do medicamento genérico/similar da SUN PHARMA que, em linha com a aprovação da ANVISA, pode, e já foi de fato, usado para tratar fibrose pulmonar idiopática, em infração à patente PI0519370-2."





**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

É o brevíssimo relatório. Passo a analisar o pedido de tutela de urgência.

O art. 56, §2º da LPI autoriza a suspensão dos efeitos da patente em sede judicial, preventiva ou incidentalmente, desde que atendidos os requisitos processuais próprios. Assim, à luz do art. 300 do Código de Processo Civil, cabe verificar se estão presentes no caso os requisitos da probabilidade do direito e do perigo de dano.

Inicialmente, cabe ressaltar que, segundo a carta-patente juntada no Evento 4, Anexo 2, a patente PI0519370-2, intitulada "EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTICAS", foi depositada em 21/12/2005, com prioridade unionista do pedido de patente EP 04 030770.4 de 24/12/2004, e concedida em 13/06/2023.

O privilégio concedido pelo INPI trata-se de uma patente de segundo uso médico<sup>1</sup>. Isso porque a patente PI0014735-4, depositada em 09/10/2000, concedida em 10/07/2012 e **expirada em 09/10/2020** reivindicava a invenção do nintedanibe e seus sais. Em outras palavras, o que difere a patente anulanda daquela concedida em 2012 é justamente o novo emprego de tal composto na preparação de medicamentos para tratamento ou prevenção da fibrose pulmonar idiopática.

No presente caso, um dos fatos mais relevantes deriva justamente desse segundo uso: o medicamento de referência cujo princípio ativo é o esilato de nintedanibe, da ré BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, possui mais de uma indicação terapêutica. Ocorre que, como explicado, há proteção patentária em vigor apenas para o uso do composto em preparação de medicamento para tratamento da fibrose pulmonar idiopática, **não havendo direito de exclusividade para o uso nas preparações de medicamento para tratamento das demais doenças.**

A parte autora, como fabricante de medicamentos genérico e similar, está atualmente impedida de fabricar e vender, entre outros, medicamentos a base do esilato de nintedanibe para qualquer indicação terapêutica, por força da tutela de urgência conferida no processo de n. 0875986-16.2023.8.19.0001. Evidentemente, a ordem da Justiça Estadual apenas proíbe a fabricação e venda de medicamentos a base de nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, porém,



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

considerando-se os termos da aprovação regulatória do medicamento de referência, é impossível que os genéricos/similares não prevejam a indicação terapêutica relacionada ao privilégio.

Do nosso sistema de regulação de medicamentos decorre uma idiossincrasia em casos como o presente, pois determina-se que a bula do medicamento genérico/similar seja harmonizada com a do medicamento de referência. Assim, quando se está diante há uma patente de segundo uso médico em vigor cobrindo apenas o uso do composto para tratamento de UMA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA, acaba-se por retirar do mercado um genérico/similar que possui outras indicações terapêuticas para que o uso do composto JÁ ESTÁ EM DOMÍNIO PÚBLICO.

Em outras palavras, a exigência infralegal da ANVISA na RDC 47/2009 inviabiliza a venda de um medicamento com a exclusão de indicação terapêutica para que exista direito de exclusividade relacionado. Considerando que há necessidade de se prever em bula a indicação terapêutica relacionada à patente de segundo uso médico, é possível que se argumente que a simples fabricação do medicamento genérico ou similar configura infração da patente de segundo uso médico. Assim, todos os pacientes que poderiam se beneficiar de um medicamento mais barato para as indicações terapêuticas que não se relacionam com a patente em vigor são lesados.

No caso concreto, pacientes com câncer de pulmão, doença pulmonar intersticial e outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo deixam de ter acesso a medicamentos mais baratos - via SUS e via saúde suplementar - por conta do entendimento de que há infração à patente pela previsão da indicação terapêutica de fibrose pulmonar idiopática em bula. Nesse sentido, ocorre, na verdade nua e crua, uma extensão do escopo da exclusividade conferida pelo INPI, e um potencial abuso do direito de patente.

**Portanto, é evidente que a livre concorrência - e principalmente - a saúde pública estão sendo lesadas pelos efeitos concretos da patente anulanda. Assim, entendo que está preenchido o requisito do perigo de dano.**

No que tange à probabilidade do direito, a autora alega que a patente PI0519370-2 é nula por não apresentar novidade ou atividade inventiva.

A parte autora alega que o uso do nintedanibe para a fibrose pulmonar já era revelado no estado da técnica. A autora afirma que o INPI, na análise da novidade, cometeu erro metodológico, pois elencou como estado da técnica mais próximo o documento que revela a ação antifibrótica da pirfenidona, enquanto



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

deveria ter analisado as anterioridades D1 (WO2004017948), D2 (WO0127081) e D8 (WO2004096224), que revelam justamente o nintedanibe. No âmbito da ação judicial, traz novas anterioridades não enfrentadas no exame técnico do INPI.

Nesse ponto específico, o INPI se manifestou no parecer técnico em grau de recurso (Evento 1, Anexo 10, p. 49) no sentido de que a previsão do uso do composto para tratamento da fibrose pulmonar em tais documentos não teria sido comprovado, sendo um ensinamento meramente especulativo. Veja-se:

*Embora seja entendimento deste colegiado que o termo “idiopático” para definir uma fibrose pulmonar não diferencie esta fibrose pulmonar de uma fibrose pulmonar definida de forma mais genérica no estado da técnica, como, por exemplo, em D1, o fato é que este documento não apresenta resultados de testes in vivo que comprovem através de exemplos concretos o uso do nintedanibe no tratamento de uma fibrose pulmonar, seja esta idiopática ou não. Assim, é possível considerar que D1 não apresenta informações suficientes para que um técnico no assunto coloque em prática o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar, sendo este ensinamento, portanto, meramente especulativo. Este mesmo entendimento vale para os documentos D2 e D8, os quais, de forma semelhante à D1, não mostram através de testes in vivo o uso do nintedanibe e sais do mesmo no tratamento da fibrose pulmonar, seja esta idiopática ou não. Desta forma, D1, D2 e D8 não revelam o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática, logo não antecipam a matéria ora pleiteada.*

Nesse ponto, a aferição do estado da técnica e a presença de novidade no caso demandam exame técnico, incompatível com a cognição sumária da tutela de urgência, para se verificar se os documentos citados revelavam integralmente a invenção reivindicada pela patente PI0519370-2.

Melhor sorte não há com relação à alegação de ausência de atividade inventiva, que também depende de prova pericial. Ainda que o exame inicial do INPI tenha entendido pela ausência de atividade inventiva, a conclusão foi revista em grau de recurso (Evento 1, Anexo 10, p. 52):

*Em síntese, nenhum de D1, D2, D8 e D16 revelam de forma suficiente uma ação inibitória do nintedanibe na proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão. Na ausência de uma comprovação clara da ação antifibrótica para o nintedanibe nestes documentos, não é possível afirmar que estes documentos motivariam um técnico no assunto a substituir o antifibrótico pirfenidona pelo nintedanibe de forma a prover um tratamento alternativo para a fibrose pulmonar idiopática.*

Somente um técnico no assunto poderá responder se haveria motivação de buscar o uso de nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, considerando-se os ensinamentos disponíveis à época.



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

Note-se que o INPI manteve, no Evento 9, a posição de que a patente concedida é válida. Tampouco há notícia de que outros escritórios de patentes tenham indeferido pedido de patente ou anulado eventual concessão de patente para essa mesma invenção.

Assim, este juízo não dispõe, neste momento processual, de elementos que autorizem desconsiderar a presunção de legalidade do ato do INPI. **Ausente a probabilidade do direito, a tutela de urgência conforme requerida pela autora deve ser indeferida.**

Entretanto, considerando-se a gravidade dos danos causados à saúde pública e à livre concorrência pelos efeitos concretos da patente PI0519370-2, entendo que a anotação requerida pelo INPI é cabível, na forma do art. 59, II da LPI, conforme o poder geral de cautela do juízo.

Assim, defiro o requerimento do INPI **para que a autarquia faça anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido.**

**Intimem-se as partes, devendo o INPI fazer a anotação determinada em 5 (cinco) dias.**

Determino, ainda, que:

1. Intime-se a parte autora para que junte aos autos a tradução juramentada dos documentos em língua estrangeira. Prazo: 15 (quinze) dias.

2. Tendo em vista o comparecimento espontâneo da ré BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH nos autos, **dou-a por citada. Intime-se para que apresente resposta, no prazo de 45 dias úteis, na forma da Portaria nº JFRJ-POR-2018/00285, de 20/09/2018.** Apresentada a resposta ou decorrido o prazo, cite-se o INPI para que apresente resposta em 30 dias úteis.

3. Sem prejuízo, intime-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária para informar se tem interesse em ingressar no feito, dadas as implicações do caso para a política pública de medicamentos genéricos e similares, especialmente à luz da recente Consulta Pública n. 1.137, de 27 de dezembro de 2022. Prazo: 30 (trinta) dias.



**Poder Judiciário**  
**JUSTIÇA FEDERAL**  
**Seção Judiciária do Rio de Janeiro**  
**9ª Vara Federal do Rio de Janeiro**

Documento eletrônico assinado por **LAURA BASTOS CARVALHO, Juíza Federal Substituta**, na forma do artigo 1º, inciso III, da Lei 11.419, de 19 de dezembro de 2006 e Resolução TRF 2ª Região nº 17, de 26 de março de 2018. A conferência da **autenticidade do documento** está disponível no endereço eletrônico <https://eproc.jfrj.jus.br>, mediante o preenchimento do código verificador **510010624511v106** e do código CRC **5325c5a8**.

Informações adicionais da assinatura:

Signatário (a): LAURA BASTOS CARVALHO

Data e Hora: 26/6/2023, às 13:58:25

---

1. As patentes de segundo uso médico já foram reconhecidas como válidas no nosso ordenamento pela 1ª Seção deste E. TRF da 2ª Região, consoante o precedente firmado nos Embargos Infringentes n. 0507811-09.2005.4.02.5101. O INPI, também entendendo pela validade de tal tipo de patente, prevê no item 9 da Resolução 208/2017 Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente de Novo Uso Médico.

**5066657-58.2023.4.02.5101**

**510010624511 .V106**



acima e assim se julgue procedente o pedido para declarar a nulidade da patente PI0519370-2; e) sejam os Réus condenados a arcar com as verbas e despesas sucumbenciais, incluindo o reembolso das custas e despesas incorridas pela Autora e o pagamento dos honorários advocatícios de sucumbência.

## **2. DESCRIÇÃO DA MATÉRIA:**

A patente PI0519370-2 refere-se ao emprego de 3-Z-[1-4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (nintedanibe), ou o tautômero, o diastereômero, o enantiômero, as misturas desta ou um sal desta, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica utilizável na prevenção ou tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Refere-se também ao emprego do sal monoetanossulfonato de nintedanibe na prevenção e/ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

## **3. HISTÓRICO DA PATENTE PI0519370-2:**

O depósito da patente PI0519370-2 foi feito em 21/12/2005, sendo que a entrada em fase nacional da mesma foi notificada na RPI nº 1985 de 20/01/2009.

Após exame de mérito da patente *sub judice* em primeira instância administrativa, o INPI indeferiu a PI0519370-2, pois entendeu que a mesma encontrava-se em desacordo com os artigos 8º e 13 da LPI. A decisão de indeferimento foi notificada na RPI nº 2665 de 01/02/2022.

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE), por meio da petição nº 870220028778 de 04/04/2022, apresentou seu recurso contra o indeferimento, trazendo alegações a fim de comprovar que a patente PI0519370-2 atendia ao disposto nos artigos 8º e 13 da LPI.

Por outro lado, na tentativa de comprovar que a patente PI0519370-2 não cumpria com os requisitos e condições de patenteabilidade, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD e KARINA DE GODOY DAHA, por intermédio da petição nº 870220051477 de 10/06/2022 e petição nº 870220051778 de 13/06/2022, respectivamente, apresentaram contrarrazões ao recurso contra o indeferimento da patente em lide.

As alegações de que a patente em lide era dotada dos requisitos e condições de patenteabilidade, apresentadas pela BOEHRINGER em seu recurso contra o indeferimento, foram consideradas procedentes pelo INPI. Dessa forma, a decisão de indeferimento foi reformada e a

PI0519370-2 deferida, sendo essa decisão notificada na RPI nº 2731 de 09/05/2023.

#### **4. ALEGAÇÕES APRESENTADAS PELA AUTORA SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL:**

As alegações técnicas da autora SUN para comprovar a falta de novidade e atividade inventiva da patente *sub judice* podem ser resumidas da seguinte forma:

D1, D2, D6 e D8 revelam especificamente o nintedanibe e sua ação inibitória sobre diversas quinases envolvidas na fisiopatologia da fibrose pulmonar idiopática (FPI), como por exemplo, PDGF, VEGF, FGFR, dentre outras. Estes documentos revelam também o uso deste composto e de seu sal esilato no tratamento de diversas doenças, tais como doenças nas quais a angiogênese, a migração ou a proliferação celular está envolvida, incluindo doenças não oncológicas (D8), doenças fibróticas (D2) e fibrose pulmonar (D1). Assim, resta claro que estes documentos já antecipavam por completo o objeto da patente PI0519370-2, demonstrando a ausência de novidade da mesma.

A única distinção entre o que foi revelado no estado da técnica e a matéria definida nas reivindicações diz respeito à delimitação do grupo de pacientes com fibrose pulmonar. Além disso, o termo “idiopática” indica meramente que a doença possui causas desconhecidas, o que ocorre praticamente em todos os casos de fibrose pulmonar, de forma que a fibrose pulmonar é uma patologia intrinsecamente idiopática. Por conseguinte, a adjetivação “idiopática” não confere novidade para a PI0519370-2.

A falta de diferenciação entre a fibrose pulmonar idiopática e a fibrose pulmonar do estado da técnica já foi admitida pela titular em dois momentos: a) quando alegou incidência do período de graça sobre D1; b) quando indicou D1 no “Orange Book” como cobrindo a fibrose pulmonar idiopática. Além disso, as informações contidas em D1 são sim suficientes para antecipar a matéria reivindicada na patente lide. Isso foi reconhecido pela própria BOEHRINGER quando afirmou, durante o processamento do pedido europeu, que também é oriundo de D1, que o uso do nintedanibe para tratar fibrose pulmonar estava suficientemente descrito no relatório descritivo de D1 a despeito da ausência de dados.

A partir de D21 e D22, os quais estabelecem o papel do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) na fibrose pulmonar idiopática e de D1, D2, D6 e D8 que já previam e sugeriam o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar e a atividade antiproliferativa e de inibição de quinases deste fármaco, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar o nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

D18, D19 e D20 reforçam que o conhecimento prévio indicava que as abordagens terapêuticas para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática deveriam se concentrar no



mecanismo de proliferação excessiva e progressiva dos fibroblastos no processo fibrótico, incentivando o uso de inibidores de quinases, tal como o nintedanibe, para essa finalidade. Especificamente, D18 sugere o uso de agentes antifibróticos como estratégia para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, em vista do fracasso de outras opções. D19, por sua vez, atesta o uso com sucesso de uma droga antifibrótica, a pirfenidona, no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, demonstrando sua eficácia. Já D20 revela que não apenas o nintedanibe, mas também outras indolinonas eram úteis no tratamento ou prevenção de doenças relacionadas a quinases de proteínas, dentre as quais se exemplificava a fibrose pulmonar.

A partir de D7, D9 e D10, que mostram que a proliferação desregulada de células no pulmão, notadamente fibroblastos e miofibroblastos, é uma das principais marcas na fibrose pulmonar idiopática e de D1, D2 e D8 que ensinam justamente a atividade do nintedanibe e/ou seus sais como inibidores de quinases e a sua utilidade no tratamento de doenças proliferativas, como a fibrose pulmonar, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar este fármaco no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

A partir de D11, D12, D13 e D14, que apontam para a proliferação excessiva e progressiva de fibroblastos como pivô do processo fibrótico e o papel da expressão excessiva de PDGF nas células alveolares na fibrose pulmonar idiopática, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar um inibidor de quinase, tal como o nintedanibe, no tratamento desta patologia.

Ao escolher o documento D10 como o documento do estado da técnica mais próximo, o INPI aplicou equivocadamente a metodologia de análise de atividade inventiva, na medida em que não considerou D1 e D8, que revem o nintedanibe, seriam os documentos mais próximos do estado da técnica.

## **5. ALEGAÇÕES APRESENTADAS PELA RÉ BOEHRINGER INTERNATIONAL GMBH**

As alegações técnicas trazidas pela ré BOEHRINGER para comprovar que a patente *sub judice* é dotada de novidade e atividade inventiva podem ser resumidas da seguinte forma:

A autora apresentou declarações genéricas, com base em um número disperso e excessivo de 16 documentos, que não são feitas analiticamente e não são lastreados por métodos determinados, como aqueles estipulados pelo INPI. Isso demonstra a ausência denexo entre os documentos e as alegações de suposta falta de novidade ou atividade inventiva. Em particular, não há nenhuma menção, na inicial da autora, às etapas de avaliação de novidade e atividade inventiva previstas, respectivamente, nos itens 4.3 e 5.9 das diretrizes do INPI.

Na medida em que nenhum de D1, D2, D6 e D8 revela especificamente, na forma de exemplos concretos, o uso do nintedanibe e de seu sal esilato na preparação de um medicamento para tratar a fibrose pulmonar idiopática (ou qualquer doença fibrótica), a invenção reivindicada na patente *sub judice* é nova, já que inexiste identidade estrita entre a invenção e o estado da técnica.

Para alegar uma suposta falta de novidade da invenção reivindicada na patente em lide, a autora realizou conjecturas e interpretações do que é descrito em cada documento, o que é vedado para a avaliação da novidade, conforme determinado nos itens 4.8 e 4.9 das diretrizes de exame (Resolução nº 169/2016).

“Fibrose pulmonar” não é o mesmo que “fibrose pulmonar idiopática”. Enquanto a primeira é uma condição/característica patológica e não uma doença específica, a segunda é uma doença definida de causa desconhecida e uma indicação específica.

Não foi reconhecido pela BOEHRINGER que “fibrose pulmonar” e “fibrose pulmonar idiopática” são iguais ou que D1 revela a invenção da PI0519370-2. Isso, porque: a) durante o processo administrativo da patente *sub judice*, a BOEHRINGER reiteradamente expôs que D1 não é impeditivo à novidade de sua invenção; b) uma vez que o período de graça se refere a “estado da técnica”, o que também inclui documentos impeditivos à atividade inventiva, o fato de se ter alegado que D1 não pertence ao estado da técnica não significa que este revela fibrose pulmonar idiopática; c) a patente US7989474, cujo depósito ocorreu em 12.12.2008, não é o documento D1 (WO2004017948) e essa patente americana não é listada atualmente no “Orange Book” como estando relacionado ao esilato de nintedanibe ou ao código de uso nº U-1677; d) uma suposta indicação no “Orange Book” referente à patente americana depositada após o a patente PI0519370-2 não significa que o WO2004017948 evidenciava o uso do nintedanibe como útil ao tratamento ou prevenção da fibrose pulmonar idiopática; e) a regra do documento único determina que, na questão da novidade, deve se avaliar só D1 e só este documento e não realizar conjecturas com base em outros documentos; f) no processo europeu indicado pela SUN não se reconheceu que existiam testes específicos demonstrando que o nintedanibe é útil ao tratamento de fibrose pulmonar idiopática, além disso, o escritório europeu de patentes, considerando o mesmo D1 do processamento brasileiro, concedeu a patente europeia correspondente a PI0519370-2.

Na avaliação da atividade inventiva, a SUN PHARMA realizou uma análise em retrospectiva da invenção a partir de uma série de 16 documentos separados em dois grupos, dentre os quais um deles foi selecionado em retrospecto por documentos que revelariam o nintedanibe, o que está em desacordo com a doutrina especializada em patentes e o item 5.11

das diretrizes de exame do INPI, que expõem que deve-se utilizar a perspectiva do técnico no assunto antes do desenvolvimento da invenção e realizar a análise de forma prospectiva.

No que diz respeito ao documento do estado da técnica mais próximo, caso o INPI tivesse escolhido qualquer um de D1, D2 ou D8, a avaliação da atividade inventiva estaria viciada e evitada de análise em retrospectiva, na medida em que não seguiria a orientação do item 5.11 das diretrizes de exame, que dispõe que o estado da técnica mais próximo deve ser aferido através da perspectiva de um técnico no assunto à data relevante do pedido.

Apesar das alegações da autora, não há nenhum ensinamento em D1, D2 e D8 (ou D6) sobre o emprego do nintedanibe ou seu sal esilato para preparar um medicamento útil na prevenção ou tratamento de qualquer doença fibrótica, muito menos da fibrose pulmonar idiopática (que não se confunde com fibrose pulmonar). Além disso, esses documentos não mostram ao técnico no assunto que doenças fibróticas são tratadas por qualquer tipo de composto, muito menos nintedanibe.

Um técnico no assunto, sem o benefício da imprópria análise em retrospectiva, não poderia concluir que o nintedanibe seria útil para tratar fibrose pulmonar idiopática. Isso, porque: as doenças e condições imunológicas a serem tratadas de acordo com D1, inclusive fibrose pulmonar, estão associadas à inativação inadequada de células-T na qual Lck está envolvida e os compostos de D1, incluindo nintedanibe, destinam-se a desempenhar seu papel inibindo Lck. Não há ensinamentos, dados ou sugestão em D1 de que o referido grupo de distúrbios englobe a indicação específica fibrose pulmonar idiopática e que esta doença seja uma doença imunológica mediada por Lck ou que nintedanibe seria de fato adequado para o tratamento bem-sucedido de uma doença fibrótica.

Um técnico no assunto, buscando um composto para prevenir ou tratar fibrose pulmonar idiopática, não consideraria D2, haja vista que: a) os compostos descritos em D2 são particularmente voltados para doenças oncológicas; b) ainda que este documento enumere algumas doenças não oncológicas, não há nenhum direcionamento para doenças fibróticas muito menos fibrose pulmonar idiopática; e c) nenhum dos 19 compostos testados em D2 é o nintedanibe.

Não há sugestão ou motivação para um técnico no assunto empregar o nintedanibe para tratar a indicação específica fibrose pulmonar idiopática a partir de D6, já que não há nenhuma indicação nesse documento que o esilato de nintedanibe é útil no tratamento de uma doença fibrótica, muito menos fibrose pulmonar idiopática.

D8 não seria considerado por um técnico no assunto na busca por um tratamento de fibrose pulmonar idiopática, visto que: a) refere-se a uma terapia de combinação e, em particular, ao tratamento de doenças oncológicas; b) poucas doenças a serem tratadas de acordo com D8 podem ser de natureza não oncológica, sendo que nenhuma destas é uma doença fibrótica; c) tal documento não fornece nenhum indício de uma atividade antifibrótica e um potencial efeito terapêutico do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

Nenhum dos outros documentos D7, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D18, D19, D20, D21 e D22 suprem as deficiências de D1, D2, D6 e D8, já que não mencionam o nintedanibe, muito menos que este teria capacidade para tratar doenças fibróticas, muito menos fibrose pulmonar idiopática.

Particularmente, D7, D9 e D10 não motivam a busca por inibidores da resposta fibroproliferativa, já que: a) D7 não se limita a ensinar agentes fibróticos, mas também menciona imunossuppressores e corticosteróides; b) D9, em suas conclusões, elucida que identificar uma abordagem de tratamento para fibrose pulmonar ou especificamente fibrose pulmonar idiopática com razoável expectativa de sucesso não é uma tarefa fácil; c) D10 se refere à pirfenidona, que é muito diferente do nintedanibe, tanto na estrutura química, quanto no mecanismo de ação, além disso este documento não leva a crer que todo antifibrótico será bem-sucedido já que resultados com outros antifibróticos, tais como colchicina, D-penicilamina e interferon, foram decepcionantes.

As anterioridades D11, D12, D13 e D14 também não motivam um técnico no assunto a utilizar o nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática, visto que: a) não há nenhuma menção ao nintedanibe em D11; b) D11 cita diversas outras citocinas como relacionadas à fibrose pulmonar idiopática e não apenas PDGF; c) o conteúdo completo de D12 não foi apresentado prejudicando o contraditório e a ampla defesa; d) D13 é um artigo focado apenas na evolução de conceitos de mecanismo celular e molecular na patogênese intersticial usual (UIP) e fibrose pulmonar idiopática.

Não há nenhuma motivação em D18 para se selecionar nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, dado que das 12 abordagens terapêuticas citadas, não há nenhuma menção ao nintedanibe. D20, por sua vez, também é incapaz de motivar um técnico no assunto a chegar a invenção da patente em lide, haja vista que o nintedanibe não é uma indolinona substituída por 5-sulfonamida, além de não haver nenhum resultado de teste que demonstre que os compostos ali descritos tenham, de fato, eficácia no tratamento de qualquer doença, muito menos doença fibrótica, menos ainda fibrose pulmonar idiopática. D21 é incapaz de motivar um técnico no assunto a chegar a invenção patenteada. Isso, porque este documento não fornece nenhuma indicação de que um determinado inibidor de PDGF seria adequado para tratar fibrose

pulmonar idiopática, além do estado da técnica apresentar inúmeros variados possíveis inibidores de PDGF, inexistindo qualquer base para que o técnico no assunto viesse a supor que um particular seria o mais adequado. Com relação a D22, este documento não indica que apenas PDGF está implicado de alguma forma com a fibrose pulmonar idiopática, além de não mencionar nintedanibe, nem sugerir qualquer composto que possa de forma eficaz tratar fibrose pulmonar idiopática.

D11, D12, D13 e D14, assim como D18, D19 e D20 não sugerem que antifibróticos ou atuação em mecanismo de proliferação excessiva e progressiva de fibroblastos seria a rota mais adequada para tratar fibrose pulmonar idiopática, já que diversos outros antifibróticos falharam nesse tratamento.

Por ensinar que fármacos imunomoduladores, bem como esteroides, são inativos no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, o estado da técnica distancia o técnico no assunto de optar pelo nintedanibe e seu sal esilato. Logo, se verifica que o documento D1 não motivaria um técnico no assunto a escolher um inibidor de Lck para tratar a fibrose pulmonar idiopática, já que este documento aponta apenas para inibidores de Lck imunologicamente eficazes – ou seja, o técnico não aplicaria ensinamentos sobre doenças imunológicas à fibrose pulmonar idiopática.

A autora tenta criar uma tese de que um grupo de documentos “conectaria” ao outro por um suposto mecanismo de ação (inibição da PDGF) ou funcionalidade (agente antifibrótico). Contudo, a SUN PHARMA falha em elucidar por qual razão o nintedanibe e não qualquer outro seria selecionado por um técnico no assunto.

## **6. ANÁLISE DAS ALEGAÇÕES APRESENTADAS PELA AUTORA SUN E RÉ BOEHRINGER:**

A controvérsia em torno da patenteabilidade da patente PI0519370-2 gira em torno da existência ou não dos requisitos de novidade e atividade inventiva para a matéria protegida na mesma.

### **Novidade**

No caso de invenções de segundo uso médico, como é o caso da invenção descrita e protegida na PI0519370-2, o primeiro ponto a esclarecer é que a avaliação do requisito de novidade é feita em função da doença a ser tratada, conforme determina o item 9.1.1 das diretrizes de exame da área de química (Resolução nº 208/2017):

9.1.1 (...) Para ser considerada nova, a invenção de novo uso médico deve revelar a aplicação de

um produto farmacêutico já conhecido para produzir um medicamento para tratar ou prevenir uma doença diferente daquela para a qual este produto já era empregado no estado da técnica.

Destarte, para avaliar se a matéria protegida na patente em lide é nova, é fundamental determinar se a doença para a qual o nintedanibe está sendo utilizado na patente em lide – fibrose pulmonar idiopática – é diferente da doença para a qual a nintedanibe é utilizado no estado da técnica. Neste sentido, a autora alega que o uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática já foi revelado em qualquer um dos documentos D1 (WO2004017948), D2 (WO0127081), D6 (WO2004013099) e D8 (WO2004096224), logo a matéria reivindicada na patente PI0519370-2 não é dotada do requisito essencial de novidade.

Entretanto, entendemos que estas alegações não são procedentes. Primeiramente, no que diz respeito aos documentos D2, D6 e D8, é válido destacar que estes documentos sequer mencionam fibrose pulmonar, menos ainda fibrose pulmonar idiopática. É importante esclarecer que os ensinamentos destes documentos de que o nintedanibe atua como inibidor de diversas quinases envolvidas na fisiopatologia da fibrose pulmonar idiopática, tais como PDGF, VEGF, FGFR, dentre outras, de forma alguma significa que estes documentos revelam o uso do nintedanibe no tratamento desta doença. Da mesma forma, revelar que o nintedanibe trata “doença fibrótica” (D2) e “doenças em que proliferação celular, migração ou apoptose de células de mieloma, ou angiogênese estão envolvidas” (D8) não é revelar que o nintedanibe trata “fibrose pulmonar idiopática”. Aqui, cabe lembrar que uma divulgação em termos genéricos não afeta a novidade de uma invenção definido em termos específicos (item 4.13 do bloco II das diretrizes de exame). Além disso, conforme determina o item 4.9 do bloco II das diretrizes de exame (Resolução nº 169/2016), a relação entre a matéria reivindicada e os documentos do estado da técnica deve ser de identidade estrita. No caso da matéria da PI0519370-2 inexistente tal identidade com qualquer um dos documentos D2, D6 e D8. Logo, a matéria protegida nas reivindicações 1 e 2 é nova frente a estes documentos.

De forma semelhante, revelar que o nintedanibe é utilizado no tratamento de fibrose pulmonar de forma genérica, tal como feito em D1, não é revelar que este composto é utilizado no tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Neste ponto, retificamos o entendimento exarado no processo administrativo de que o termo “idiopática” não diferencia esta fibrose pulmonar de uma fibrose pulmonar definida de forma mais genérica do estado da técnica. Diante das alegações apresentadas e em uma análise mais aprofundada do processo, foi possível verificar que de fato fibrose pulmonar idiopática e fibrose pulmonar não se referem a mesma doença.

Com efeito, a fibrose pulmonar é um quadro ou uma característica patológica que pode ser manifestar em diversas situações e doenças, como por exemplo, doenças autoimunes, outras

pneumonias intersticiais idiopáticas, infecções, uso de certos medicamentos, radioterapia, dentre outros. Assim, o termo “fibrose pulmonar” é um termo geral que se refere a um quadro ou uma característica patológica e não define uma doença específica. Por outro lado, a fibrose pulmonar idiopática é uma doença específica que ocorre sem um agente etiológico identificável e possui um padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual, que se diferencia de outras pneumonias intersticiais usuais por apresentar um maior grau de fibrose (vide D9 – Thannickal V. J. et al. Annu Rev. Med. 2004, 55:395-417). Cabe pontuar ainda que à época da prioridade do pedido, a fibrose pulmonar idiopática apresentava um diagnóstico diferencial específico que permitia um técnico no assunto identificar a doença e assim diferenciá-la de outras formas de fibrose pulmonar, conforme se observa, por exemplo, em D7 (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, vol. 161, p. 646-664). Assim, a matéria protegida nas reivindicações 1 e 2 também é nova frente a D1.

Ainda no sentido de reforçar que a matéria do pedido em lide é nova frente a D1, reiteramos o entendimento de que ainda que se referisse a fibrose pulmonar idiopática, o que como visto acima não é o caso, D1 não apresenta resultados de testes *in vivo* que comprovem através de exemplos concretos o uso do nintedanibe no tratamento de uma fibrose pulmonar. Destarte, além de não tratar especificamente da fibrose pulmonar idiopática, D1 sequer apresenta informações suficientes para que um técnico no assunto coloque em prática o uso do nintedanibe no tratamento do quadro patológico de fibrose pulmonar, reforçando, dessa forma, a novidade da matéria protegida na patente lide. Para fundamentar este entendimento, é importante considerar o item 9.1.3 das Diretrizes de Exame da Área de Química (Resolução INPI nº 208/2017), que trata da suficiência descritiva dos usos médicos, e os itens 3.6 e 4.9 do bloco II das Diretrizes de Exame (Resolução INPI nº 169/2016), que tratam do estado da técnica e da avaliação de novidade, respectivamente. A leitura conjunta desses itens mostra que para que um uso descrito no estado da técnica possa ser utilizado para o questionamento da novidade, o mesmo deve ter sido disponibilizado de forma suficiente para que um técnico no assunto o coloque em prática, o que é feito através da apresentação de testes *in vivo*:

9.1.3 (...) O relatório descritivo deve apresentar evidências que comprovem o novo uso pleiteado no ato do depósito. Na ausência de comprovação deste uso, considera-se que esta característica técnica essencial da reivindicação não está suportada no relatório descritivo e, assim, a matéria não está suficientemente descrita. Resultados de testes “*in vitro*” podem apresentar indícios de um novo uso terapêutico, entretanto, muitas vezes não se confirmam “*in vivo*”, por ocasião de aspectos farmacocinéticos, dentre outros relacionados ao comportamento do fármaco dentro do organismo (...)

3.6 Uma matéria só pode ser considerada acessível ao público e desta forma compreendida no estado da técnica, de acordo com o disposto no parágrafo 1º do artigo 11 da LPI, se a informação disponibilizada for adequada para que um técnico

no assunto coloque em prática a dita matéria, considerando-se o conhecimento geral no campo específico da matéria disponível à época

4.9 A ausência de novidade frente a um documento encontrado no estado da técnica não pode ser baseada em possibilidades, hipóteses ou especulações a partir da matéria revelada na anterioridade (...).

Sendo assim, além de apresentar novidade frente os documentos D2, D6 e D8, o uso do nintedanibe e seu esilato no tratamento da fibrose pulmonar idiopática também apresenta novidade frente a D1, de forma que as reivindicações 1 e 2 da PI0519370-2 estão em conformidade com o artigo 11 da LPI.

### **Atividade inventiva**

Na questão da atividade inventiva, é importante pontuar inicialmente que a autora, ao apresentar as suas alegações de que a matéria protegida na PI0519370-2 não é dotada do requisito de atividade inventiva, não considerou qualquer metodologia de análise deste requisito, particularmente não utilizou aquela recomendada no Capítulo V do bloco II das diretrizes de exame, a qual foi utilizada por esta Autarquia na análise do requisito no recurso contra o indeferimento no âmbito administrativo. Ainda assim, as alegações apresentadas pela autora SUN e pela ré BOEHRINGER foram consideradas para uma nova análise do requisito. Aqui, mais uma vez a metodologia de análise do requisito utilizada foi aquela recomendada no capítulo V do bloco II das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Resolução INPI nº 169 de 15 de julho de 2016). Esta metodologia apresenta três estágios básicos (item 5.9):

1. determinar o estado da técnica mais próximo;
2. determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
3. determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

#### **(i) determinar o estado da técnica mais próximo**

O primeiro elemento a ser identificado na análise de atividade inventiva é o documento do estado da técnica mais próximo. Este documento é o ponto de partida hipotético mais promissor para que a invenção fosse alcançada. Em geral, é aquele documento em que o problema técnico a ser solucionado, os efeitos técnicos ou uso pretendido são os mais próximos da invenção reivindicada (vide item 5.10 da Resolução nº 169/2016). Conforme determina o item 5.11 do bloco



II das diretrizes de exame, este documento deve ser aferido através da perspectiva de um técnico no assunto à data relevante do pedido.

Com relação ao documento do estado da técnica mais próximo, a autora alega que o INPI se equivocou ao escolher D10 (Raghu G. et al. Am. J. Crit. Care Med, v. 159, p. 1061-1069) como sendo este documento. Em sua visão, os documentos do estado da técnica mais próximo seriam D1, D2 e D8, visto que esses documentos revelam de forma específica o nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar.

Entretanto, este entendimento não prospera. Neste ponto, concordamos com a ré BOEHRINGER que escolher qualquer um de D1, D2 ou D8 como documentos do estado da técnica mais próximo é fazer uso do conhecimento da invenção para analisar atividade inventiva, caracterizando uma análise em retrospectiva, abordagem inapropriada na análise do requisito. Aqui, é mister mais uma vez destacar que na análise da atividade inventiva, o examinador deve se colocar na perspectiva de um técnico no assunto à data da prioridade do pedido (item 5.11 do bloco II das diretrizes de exame), ou seja, para aplicar corretamente o comando legal do artigo 13 da LPI, o examinador deve fazer o esforço difícil, mas necessário, de abstrair do conhecimento da invenção. Adotando esta perspectiva para o caso em lide, entendemos que o ponto de partida mais promissor para um técnico no assunto à época da prioridade da patente em lide, ou seja, o documento do estado da técnica mais próximo, é aquele que revela solução(ões) para o mesmo problema técnico enfrentado na PI0519370-2, ou seja, é um ou mais documentos que revelem tratamentos farmacológicos bem-sucedidos para o a fibrose pulmonar idiopática. Para o caso *sub judice*, reiteramos que este documento é D10.

D10 revela o uso da pirfenidona no tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Segundo este documento, a pirfenidona melhorou a fibrose pulmonar induzida por bleomicina em hamsters. Além disso, D10 revela que, *in vitro*, este composto inibe a síntese de colágeno estimulada por TGF- $\beta$ , diminui a matriz extracelular e bloqueou o efeito mitogênico de citocinas profibróticas em fibroblastos de pulmão obtidos de pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Este documento destaca também que pelo fato da fibrose pulmonar idiopática ser caracterizada por proliferação de fibroblastos de pulmão, síntese do tecido conectivo e deposição no pulmão associada com TGF- $\beta$  e PDGF, uma função clínica para um agente antifibrótico como a pirfenidona é evidente. Por fim, este documento mostra que o racional para usar agentes antifibróticos no tratamento desta patologia é baseado na bem conhecida proliferação de fibroblastos associada com a síntese de colágeno aumentada e deposição de componentes da matriz extracelular no pulmão humano fibrótico.

A conclusão que pode ser alcançada a partir de D10 é que a inibição da proliferação excessiva e deposição de fibroblastos no pulmão seria a melhor estratégia para se conseguir um tratamento bem-sucedido da fibrose pulmonar idiopática. Esta conclusão é, inclusive, reforçada

por outros documentos apresentados pela própria autora que mostram que a proliferação excessiva e progressiva destas células no pulmão é o principal mecanismo envolvido na etiologia desta doença (vide, por exemplo, D11 e D13).

**(ii) determinar as características distintivas e o problema técnico de fato solucionado pela invenção**

O segundo elemento a ser identificado na análise de atividade inventiva é a característica distintiva da matéria pleiteada em relação ao estado da técnica mais próximo. A característica que diferencia a matéria pleiteada daquela revela em D10 é o uso do nintedanibe, no lugar do uso da pirfenidona em D10. Já o problema técnico de fato solucionado pela invenção pode ser definido como sendo prover um tratamento alternativo da fibrose pulmonar idiopática.

**(iii) determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.**

De acordo com a metodologia de análise de atividade inventiva recomendada no bloco II das Diretrizes de Exame do INPI, nesta última etapa, o examinador deve julgar, a partir do estado da técnica mais próximo e da solução proposta para o problema técnico, se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto à época da data relevante do pedido. **Durante o julgamento, o que deve ser determinado é se existe uma motivação para aplicar as ditas características distintivas da invenção ao estado da técnica mais próximo visando solucionar o problema técnico existente** (item 5.20).

Assim, na aferição da obviedade da matéria protegida na PI0519370-2, o que deve ser verificado é se existe alguma motivação nos documentos do estado da técnica para um técnico no assunto utilizar o nintedanibe (característica distintiva) no lugar da pirfenidona visando prover um tratamento alternativo para a fibrose pulmonar idiopática (problema técnico de fato solucionado). Assim, deve-se avaliar se qualquer um de D1, D2, D6, D7, D8, D9, D10, D11 (Selman. M. et al. Drugs 2004; 64 (4): 405-430), D12 (Buhl R., et al. Immun Infekt. 1995 Jun; 23 (3): 92-6), D13 (White E. S. et al. J Pathol. 2003 November; 201 (3): 343-354), D14 (Wallaert B. Et al. Rev Prat. 2000 Nov. 1;50(17): 1906-10), D18 (Thannickal V. J. et al. Expert Opinion in Pharmacotherapy (2004) 5(8): 1671-1686), D19 (Sonoko N. et al. Internal Medicine vol. 41, nº 12, 2002), D20 (US20040204407), D21 (Antoniades H. N. et al. J Clin Invest. 1990; 86(4):1055-1064) e D22 (Selman M. et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004 Oct; 21 (3): 165-72) fornecia essa motivação.

Com relação aos documentos do estado da técnica citados, destaca-se que D7, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D18, D19, D20, D21 e D22 sequer mencionam o nintedanibe. Estes documentos são documentos mais gerais sobre a patologia fibrose pulmonar, porém na medida

em que não fazem nenhuma menção ao nintedanibe, é possível afirmar que não existe nenhuma motivação nos mesmos para utilização do nintedanibe no lugar da pirfenidona de D10 visando um tratamento alternativo da fibrose pulmonar idiopática. Logo, estes documentos não comprometem a atividade inventiva da matéria protegida na PI0519370-2.

Os únicos documentos que fazem menção ao nintedanibe são D1, D2, D6 e D8. Entretanto, na medida em que nenhum destes documentos revela uma ação inibitória deste composto na proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão, que como visto a partir de D10 (reforçado, por exemplo, por D11 e D13) é a etapa chave em um tratamento bem-sucedido da fibrose pulmonar idiopática, nenhum destes documentos motivam um técnico no assunto a utilizar o nintedanibe no tratamento desta patologia.

D1 revela o uso de diversos compostos inibidores da tirosina quinase Lck, dentre os quais, o nintedanibe, no tratamento de doenças mediadas por células-T, como por exemplo, doenças inflamatórias tendo um componente autoimune, tais como algumas doenças inflamatórias. Uma das condições inflamatórias associada a ativação excessiva das células-T indicadas em D1 é a fibrose pulmonar. Os resultados experimentais apresentados neste documento mostram ainda a maior atividade inibitória do nintedanibe sobre a Lck em comparação a outros dois compostos. Assim, a partir de D1, a conclusão que um técnico no assunto chegaria é que a fibrose pulmonar pode ser tratada desde que o composto em questão consiga inibir a Lck. Entretanto, não há nenhum ensinamento no estado da técnica de que a Lck esteja envolvida na fisiopatologia da doença fibrose pulmonar idiopática, a qual é diferente da condição patológica fibrose pulmonar, conforme discutido no tópico novidade. Principalmente, não há nada no estado da técnica ensinando que a inibição da Lck levaria a um tratamento bem-sucedido da fibrose pulmonar idiopática. Revelar que o nintedanibe é um inibidor da Lck não fornece nenhuma comprovação de que este composto teria uma ação inibitória sobre a proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão. Logo, não há nenhuma motivação em D1 para um técnico no assunto utilizar o nintedanibe no lugar da pirfenidona visando o tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

D2 revela que diversos compostos indolinonas, dentre os quais o nintedanibe, apresentam atividade inibitória de receptores tirosina quinases e complexos ciclinas/CDK. Este documento revela ainda que estes compostos possuem efeito inibitório na proliferação de células humanas cultivadas, em particular, células endoteliais e células tumorais. Embora D2 revele de forma geral o efeito inibitório do nintedanibe na proliferação de células e o possível uso em condições fibróticas, esta inibição na proliferação de células ocorre de forma específica para as células tumorais e endoteliais (vide exemplos experimentais). Tal como em D1, não há em D2 nenhum indício de uma ação inibitória do nintedanibe especificamente sobre a proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão. Logo, também não há nenhuma motivação neste documento para um

técnico no assunto utilizar o nintedanibe no lugar da pirfenidona visando o tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

D6, por sua vez, revela o efeito inibitório do esilato de nintedanibe em várias quinases, particularmente tirosinas quinases, tais como VEGFR-1, 2 e 3, PDGFR- $\alpha$ , dentre outras, e na proliferação de células humanas cultivadas, particularmente células endoteliais, mas também na proliferação de outras células, como as células tumorais. Já D8 revela que o nintedanibe e seu sal esilato podem ser utilizados como monoterapia no tratamento de doenças onde há proliferação de células, migração ou apoptose de células de mieloma ou angiogênese, que podem ser de natureza oncológica, tais como cânceres e neoplasias malignas ou de natureza não oncológica, tais como retinopatia, artrite reumatóide e psoríase.

Mais uma vez, assim como em D1 e D2, não há nenhuma indício em D6 e D8 de que o nintedanibe apresenta uma ação inibitória em proliferação de fibroblastos de pulmão, que conforme discutido, é a etapa chave em um tratamento bem-sucedido da fibrose pulmonar idiopática. Logo, não há nenhuma motivação nestes documentos para um técnico no assunto utilizar o nintedanibe no lugar da pirfenidona visando o tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Isto posto, resta claro que a alegação da autora de que seria óbvio utilizar o nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática, visto que o estado da técnica já revelava a sua ação antifibrótica, não é procedente.

A autora alega ainda que o estado da técnica (D1, D2, D6 e D8) já revelava que o nintedanibe atuava inibindo diversas quinases, tais como PDGFR-a, PDGFR-b, VEGFR1, dentre outras, cuja superativação estaria envolvida no desenvolvimento e progressão da fibrose pulmonar idiopática (D21 e D22). Assim, na visão da autora, tendo em vista esses ensinamentos, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar o nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática e, portanto, a matéria não apresentaria atividade inventiva.

Entretanto, mais uma vez não podemos concordar com estas alegações. Embora um técnico no assunto, em um nível teórico, pudesse pensar em testar um inibidor de quinase, como o nintedanibe, no tratamento da fibrose pulmonar idiopática, em um nível prático, este técnico no assunto não teria uma razoável expectativa de sucesso neste empreendimento. Os sistemas vivos, como os seres humanos e animais, são sistemas extremamente complexos, que não se definem apenas pelas suas partes (enzimas, receptores, proteínas, etc.), mas principalmente pela interação entre estas, fazendo com que seja muito comum que um efeito inibidor sobre um determinado receptor observado *in vitro* não se manifeste fisiologicamente em uma situação *in vivo*. Assim, a observação de um efeito inibitório do nintedanibe em diversas quinases *in vitro* não significa de forma alguma que este fármaco teria algum efeito inibitório no processo pivô da

fibrose pulmonar idiopática, que é a proliferação e deposição de fibroblastos no pulmão. Esta falta de expectativa de sucesso no uso do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática é reforçada ainda pela escassez de tratamentos farmacológicos bem-sucedidos para esta patologia à época da prioridade da PI0519370-2, bem como pelo fato de que outros inibidores de quinase e antifibróticos foram testados e não foram bem-sucedidos no tratamento desta doença, como, por exemplo, foi o caso da colchicina, da penicilamina e do interferon. Conforme consolidado na doutrina especializada em patentes, para que a atividade inventiva seja negada, não basta que seja óbvio tentar, é indispensável que além disso um técnico no assunto tenha uma razoável expectativa de sucesso em alcançar a invenção. Conforme discutido, este não é o caso da patente *sub judice*.

Para chegar a conclusão da obviedade da matéria protegida nesta patente, a autora utilizou o conhecimento da invenção para buscar informações no estado da técnica que pudessem explicar racionalmente a mesma. Como dito, esta é uma análise em retrospectiva, inapropriada na avaliação do requisito.

Tendo em vista todo o exposto acima, além de apresentar novidade, a matéria protegida nas reivindicações 1 a 2 apresenta atividade inventiva, estando estas reivindicações de acordo com o artigo 13 da LPI.

## **6. CONCLUSÃO**

Tendo em vista o exposto neste parecer, concluímos que o ato administrativo de dar provimento ao recurso contra o indeferimento da patente PI0519370-2 foi correto. Destarte, reitera-se que a matéria protegida na PI0519370-2 apresenta novidade e atividade inventiva, logo está de acordo com os artigos 8º, 11 e 13 da LPI.

Rio de Janeiro, 20 de Setembro de 2023.

**FABIO  
MONTEIRO DOS  
SANTOS:08602  
265735**

Assinado de forma digital por FABIO MONTEIRO DOS SANTOS:08602265735  
Dados: 2023.09.22 10:57:05 -03'00'

---

Fabio Monteiro dos Santos  
Pesquisador/ Mat. Nº 1441868  
Portaria INPI/PR Nº 210/15 de 01/07/2015  
CGREC/COREP

**FERNANDO  
TAVARES  
CONSONI:029784  
94921**

Assinado de forma digital por FERNANDO TAVARES CONSONI:02978494921  
Dados: 2023.09.22 13:11:39 -03'00'

---

Fernando Tavares Consoni  
Pesquisador/ Mat. Nº 1568853  
Portaria INPI/PR Nº 210/15 de 01/07/2015  
CGREC/COREP

**ROCKFELLER MACIEL  
PECANHA:009635417  
81**

Assinado de forma digital por ROCKFELLER MACIEL PECANHA:00963541781  
Dados: 2023.09.22 14:16:01 -03'00'

---

Rockfeller Maciel Peçanha  
Coordenador técnico substituto/ Mat. Nº 1547025  
Portaria INPI/PR nº 192/2022  
CGREC/COREP



**MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

Coordenação Técnica de Recursos e Processos Administrativos de Nulidade de Patentes  
Rua Mayrink Veiga, 9 - Centro, Rio de Janeiro/RJ, CEP 20090-910  
Telefone: (21) 3037-3000

**DESPACHO**

Ref.

Processo INPI nº 52402.006562/2023-32

**Assunto: Encaminhamento de parecer**

Ao Serviço de Apoio ao Contencioso,

Segue parecer (0892358) de subsídio técnico relativo à Ação Judicial referenciada.

Chamamos atenção que o ponto fulcral da controvérsia reside se a doença "fibrose pulmonar" seria o mesmo que "fibrose pulmonar idiopática". No entendimento técnico exarado por esta Coordenação não seriam e por isso instalou-se a controvérsia.

Cordialmente,

Rockfeller Maciel Peçanha  
Coordenador Técnico Substituto  
INPI-CGREC-COREP



Documento assinado eletronicamente por **ROCKFELLER MACIEL PECANHA, Coordenador(a) Substituto(a)**, em 22/09/2023, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.inpi.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.inpi.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0892360** e o código CRC **A1913B75**.



**Assinado  
Digitalmente**

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
**MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 0519370-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0519370-2

**(22) Data do Depósito:** 21/12/2005

**(43) Data da Publicação Nacional:** 20/01/2009

**(51) Classificação Internacional:** A61K 31/404; A61K 31/44; A61K 31/445; A61K 31/495; A61P 11/00; A61P 17/00; A61P 17/02; A61P 43/00.

**(30) Prioridade Unionista:** EP 04 030770.4 de 24/12/2004.

**(54) Título:** EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTICAS

**(73) Titular:** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANHA(DE), Alemanha

**(72) Inventor:** JOHN EDWARD PARK; GERALD JÜRGEN ROTH; ARMIN HECKEL; NVEED CHAUDHARY; GEORG DAHMANN; TRIXI BRANDL; MATTHIAS GRAUERT.

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/067165 de 29/06/2006

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 21/12/2005, observadas as condições legais. Patente concedida conforme ADI 5.529/DF, que determina a alteração do prazo de concessão.

**Expedida em:** 13/06/2023

Assinado digitalmente por:

**Alexandre Dantas Rodrigues**

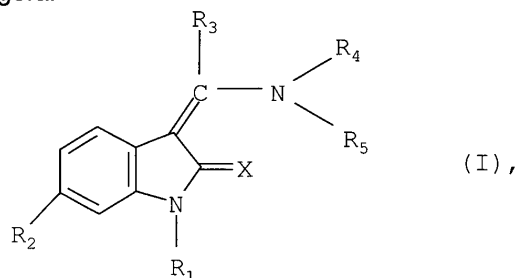
Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTI-CAS".

5 A presente invenção refere-se a um novo emprego de indolinos nas da fórmula geral



substituídas na posição 6, os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiô-meros, as misturas destes e os sais destes, particularmente os sais fisiologi-camente aceitáveis destes.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os compostos da fórmula geral I acima, os tautômeros, os diaes-tereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes, particu-larmente os sais fisiologicamente aceitáveis destes, foram descritos na WO 01/27081 e WO 04/13099 como tendo propriedades farmacológicas valiosas, em particular um efeito de inibição sobre várias cinases, especialmente tiro-15 sina cinases receptoras tais como VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R e HGFR, bem como complexos de CDK's (Ci-nases dependentes de ciclina) tais como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 e CDK9 com suas ciclinas específicas (A, B1, B2, C, D1, 20 D2, D3, E, F, G1, G2, H, I e K) e para ciclina viral (cf. L. Mengtao em J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), e sobre a proliferação de células humanas cultiva-das, em particular células endoteliais, por exemplo, na angiogênese, porém também sobre a proliferação de outras células, em particular células de tumor.

Entretanto, nenhum destes compostos foi descrito para seu em-25 prego no tratamento ou prevenção das doenças fibróticas referidas na pre-sente invenção.

A remodelagem é uma resposta normal ao dano de tecido e inflamação que é observada em muitos tecidos em todo corpo. Após a resolução da inflamação e reparo de dano de tecido, o tecido normalmente volta a sua condição original. O reparo de tecido descontrolado excessivo ou a omissão em parar a remodelagem quando ela não é mais requerida induz a condição conhecida como fibrose. A fibrose é caracterizada pela deposição excessiva de componentes de matriz extracelulares e crescimento excessivo de fibroblastos. A fibrose pode ocorrer em todos os tecidos, porém é especialmente prevalente em órgãos com exposição freqüente aos insultos biológicos e químicos incluindo pulmão, pele, trato digestivo, rim e fígado (Eddy, 1996, *J Am Soc Nephrol*, 7(12):2495-503; Dacic e outros, 2003, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 29S: S5-9; Wynn, 2004, *Nat Rev Immunol*, 4(8):583-94). A fibrose freqüentemente compromete gravemente as funções normais do órgão e muitas doenças fibróticas são, de fato, gravemente desfigurantes ou ameaçadoras da vida, tais como fibrose pulmonar idiopática (IPF), cirrose de fígado, escleroderma, ou fibrose renal. As opções de tratamento para estas doenças são freqüentemente limitadas por transplante de órgão, um procedimento muito oneroso e arriscado.

Uma grande parte da literatura envolve o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), e o fator de crescimento transformador beta (TGFB) as famílias de fator de crescimento na indução ou persistência de fibrose (Levitzki, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4):229-35; Strutz e outros, *Kidney Intl*, 2000, 57:1521-38; Strutz e outros, 2003, *Springer Semin Immunopathol*, 24:459-76; Rice e outros, 1999, *Amer J Pathol*, 155(1):213-221; Broekelmann e outros, 1991, *Proc Nat Acad Sci*, 88:6642-6; Wynn, 2004, *Nat Rev Immunol*, 4(8):583-94).

Os membros da família PDGF, EGF e FGF são potentes mitogênicos para células mesenquimatosas tais como células musculares lisas, miofibroblastos e fibroblastos (Benito e outros, 1993, *Growth Regul* 3(3):172-9; Simm e outros, 1998, *Basic Res Cardiol*, 93(S3):40-3; Klagsburn, *Prog*

Growth Factor Res, 1989, 1(4):207-35; Kirkland e outros, 1998, J Am Soc Nephrol, 9(8):1464-73), as muitas células que substituem o tecido normal na fibrose e acredita-se desempenharem um papel na remodelagem de tecido (Abboud, 1995, Annu Rev Physiol., 57:297-309; Jinnin e outros, 2004, J Cell  
5 Physiol, online; Martinet e outros, 1996, Arch Toxicol 18:127-39; Desmouliere, Cell Biology International, 1995, 19:471-6; Jelaska e outros, Springer Semin Immunopathol, 2000, 21:385-95).

A inibição de PDGF atenua igualmente a fibrose de fígado e a fibrose de pulmão em modelos experimentais, sugerindo fibrose em diferen-  
10 tes órgãos pode ter uma origem comum (Borkham-Kamphorst e outros, 2004, Biochem Biophys Res Commun; Rice e outros, 1999, Amer J Pathol, 155(1):213-221). Um inibidor de cinase receptora de EGF foi também ativo neste modelo de fibrose de pulmão. Três vezes a superexpressão de um membro da família EGF, HB-EGF, nas ilhotas pancreáticas de camundongo  
15 foi suficiente para causar o desenvolvimento de fibrose em ambos os compartimentos de exócrina e endócrina (Means e outros, 2003, Gastroenterology, 124(4):1020-36).

Similarmente, os camundongos deficientes de FGF1/FGF2 exibiram fibrose de fígado dramaticamente diminuída após a exposição a tetracloreto de carbono crônico (CCl4) (Yu e outros, 2003, Am J Pathol,  
20 163(4):1653-62). A expressão de FGF é aumentada na fibrose intersticial renal humana onde ela fortemente correlaciona-se com a cicatrização intersticial (Strutz e outros, 2000, Kidney Intl, 57:1521-38) bem como em um modelo de fibrose de pulmão experimental (Barrios e outros, 1997, Am J Physi-  
25 ol, 273 (2 Pt 1):L451-8), novamente dando crédito à idéia de que a fibrose em vários tecidos possui uma base comum.

Além disso, níveis elevados de VEGF foram observados em vários estudos em pessoas com asma (Hoshino e outros, 2001, J Allergy Clin Immunol 107:1034-39; Hoshino et al. , 2001, J Allergy Clin Immunol 107:295-  
30 301; Kanazawa et al. , 2002, Thorax 57:885-8; Asai e outros, J Allergy Clin Immunol 110:571-5, 2002; Kanazawa e outros, 2004, Am J Respir Crit Care Med, 169:1125-30). A expressão induzível de VEGF em um modelo de ca-

mundongo transgênico induz um fenótipo como asma, edema, angiogênese e hiperplasia de músculo liso (Lee e outros, 2004, Nature Med 10:1095-1103).

5 Finalmente, TGF $\beta$  estimula a produção de proteínas de matriz extracelular incluindo fibronectina e colágenos e acredita-se desempenhar um papel importante na fibrose em muitos tecidos (Leask e outros, 2004, FASEB J 18(7):816-27; Bartram e outros, 2004, Chest 125(2):754-65; Strutz e outros, 2003, Springer Semin Immunopathol, 24:459-76; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94). Os inibidores de produção de TGF $\beta$  e as trilhas  
10 de sinalização estão em diversos modelos de fibrose animal (Wang e outros, 2002, Exp Lung Res, 28:405-17; Laping, 2003, Curr Opin Pharmacol, 3(2):204-8).

Como resumido acima, diversos fatores de crescimento são supra-regulados na fibrose e a inibição de um único fator parece reduzir a se-  
15 veridade da fibrose nos modelos de fibrose.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, descobriu-se que os compostos da fórmula geral I acima são eficazes no tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas.

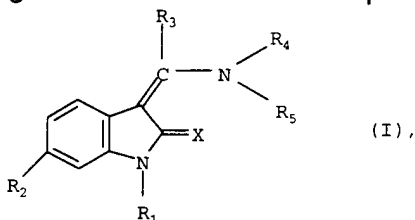
20 A presente invenção desse modo refere-se ao emprego dos compostos da fórmula geral I acima para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas.

A presente invenção também refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas, administrando-se a  
25 um paciente em necessidade deste uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula geral I acima, juntamente com um veículo farmacêuticamente adequado. A expressão "paciente" é destinada compreender o corpo de animal mamífero, preferivelmente o corpo humano.

A presente invenção também refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas  
30 as quais compreendem um composto da fórmula geral I acima sozinho ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, os compostos da fórmula geral I acima são os compostos



5 nos quais

X denota um átomo de enxofre ou oxigênio,

R<sub>1</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo pró-droga tal como um grupo C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila ou C<sub>2-4</sub>-alcanoíla,

R<sub>2</sub> denota um grupo carbóxi, um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C<sub>4-7</sub>-cicloalcóxi-carbonila ou ariloxicarbonila,

um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi-carbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C<sub>2-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro ou um grupo hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou um grupo di-(C<sub>1-2</sub>-alquil)-aminocarbonila,

R<sub>3</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-6</sub>-alquila, C<sub>3-7</sub>-cicloalquila, trifluorometila ou heteroarila,

um grupo fenila ou naftila, um grupo fenila ou naftila mono- ou dissustituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo trifluorometila, C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi, embora no evento de dissustituição os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde o acima mencionado não substituído bem como os grupos fenila e naftila mono- e dis-

substituídos podem adicionalmente ser substituídos por um grupo hidróxi, hidróxi-C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila,

por um grupo ciano, carbóxi, carbóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcoxi-carbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

5

por um grupo nitro,

por um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou amino-C<sub>1-3</sub>-alquila,

10

por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila ou aril-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino,

15

por um grupo cicloalquilamino, cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonila, cicloalquilenimino-C<sub>1-3</sub>-alquila, cicloalquileniminocarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquila ou cicloalquileniminossulfonil-C<sub>1-3</sub>-alquila tendo de 4 a 7 membros de anel em cada caso, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sul-

20

fonila, -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

ou por um grupo heteroarila ou heteroaril-C<sub>1-3</sub>-alquila,

R<sub>4</sub> denota um grupo C<sub>3-7</sub>-cicloalquila,

embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquil-amino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

25

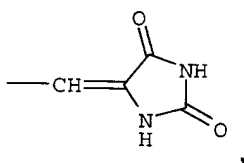
ou um grupo fenila substituído pelo grupo R<sub>6</sub>, que pode adicionalmente ser mono ou dissubstituído por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos ciano, C<sub>1-5</sub>-alquila, trifluorometila, hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, amino, acetilamino, C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, aminosulfonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminossulfonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminossulfonila, ou nitro,

30

onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde

$R_6$  denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo, um grupo ciano, nitro, amino,  $C_{1-5}$ -alquila,  $C_{3-7}$ -cicloalquila, trifluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

5 o grupo da fórmula



em que os átomos de hidrogênio ligados a um átomo de nitrogênio podem em cada caso ser substituídos independentemente um do outro por um grupo  $C_{1-3}$ -alquila,

10 um grupo  $C_{1-3}$ -alcóxi, um grupo  $C_{1-3}$ -alquilmercapto,  $C_{1-3}$ -alcóxi- $C_{1-3}$ -alcóxi, fenil- $C_{1-3}$ -alcóxi, amino- $C_{2-3}$ -alcóxi,  $C_{1-3}$ -alquilamino- $C_{2-3}$ -alcóxi, di-( $C_{1-3}$ -alquil)-amino- $C_{2-3}$ -alcóxi, fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino- $C_{2-3}$ -alcóxi, N-( $C_{1-3}$ -alquil)-fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino- $C_{2-3}$ -alcóxi, ou  $C_{5-7}$ -cicloalquilenoinino- $C_{2-3}$ -alcóxi,

15 um grupo carbóxi,  $C_{1-4}$ -alcoxicarbonila, aminocarbonila,  $C_{1-3}$ -alquilamino-carbonila, N-( $C_{1-5}$ -alquil)- $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila, fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino-carbonila, N-( $C_{1-3}$ -alquil)-fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino-carbonila, piperazinocarbonila ou N-( $C_{1-3}$ -alquil)-piperazinocarbonila,

20 um grupo  $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila ou N-( $C_{1-5}$ -alquil)- $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila em que uma porção de alquila seja substituída por um grupo carbóxi ou  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila ou na posição 2 ou 3 por um grupo di-( $C_{1-3}$ -alquil)-amino, piperazino, N-( $C_{1-3}$ -alquil)-piperazino ou de cicloalquilenoinino de 4 a 7 membros,

um grupo  $C_{3-7}$ -cicloalquil-carbonila,

25 onde o grupo metileno na posição 4 da porção de cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino ou di-( $C_{1-3}$ -alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N( $C_{1-3}$ -alquil),

um grupo cicloalquilenoinino de 4 a 7 membros em que

um grupo metileno ligado ao grupo imino possa ser substituído

30 por um grupo carbonila ou sulfonila ou

a porção de cicloalquileno pode ser fundida a um anel de fenila  
ou

um ou dois átomos de hidrogênio pode ser cada um substituído  
por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila e/ou

5 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo ciclo-  
alquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbó-  
xi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila,  
di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-  
fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou

10 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por  
um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-al-  
quil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila substituído pelo grupo R<sub>7</sub>, em que

R<sub>7</sub> denota um grupo C<sub>3-7</sub>-cicloalquila,

15 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila  
de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo amino,  
C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou  
-N(C<sub>1-3</sub>-alquil) ou

20 em um grupo cicloalquila de 5 a 7 membros, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> pode ser subs-  
tituído por um grupo -NH-CO-NH ou -CO-NH-CO ou um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> pode  
ser substituído por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um  
átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído  
por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

25 um grupo arila ou heteroarila,

um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi,

um grupo amino, C<sub>1-7</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-7</sub>-alquil)-amino, fe-  
nilamino, N-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-  
C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

30 um grupo ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-ω-hidróxi-  
C<sub>2-3</sub>-alquil-amino, di-(ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino, di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-alcóxi)-C<sub>2-3</sub>-al-  
quil)-amino ou N-(dioxolan-2-il)-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino,



um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino ou C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino ou C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino,

um grupo guanidino onde um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo da fórmula  
-N(R<sub>8</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> (II),

em que

R<sub>8</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R<sub>9</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino, fenilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-benzilamino ou C<sub>1-4</sub>-alcóxi, um grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 membros, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula  
-N(R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CO)<sub>o</sub>-R<sub>11</sub> (III),

em que

R<sub>10</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila, arilsulfonil ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila,

m denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

o denota o número 1 ou, se m denota um dos números 2, 3 ou 4, o pode também denotar o número 0 e

R<sub>11</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-4</sub>-al-

- quil)-amino, fenilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-benzilamino, C<sub>1-4</sub>-alcóxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alcóxi, um grupo di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquilamino opcionalmente substituído na posição 1 por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou um grupo cicloalquilenoinimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquilenoinimino possa ser fundida a um anel de fenila ou em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoinimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),
- 10 um grupo C<sub>4-7</sub>-cicloalquilamino, C<sub>4-7</sub>-cicloalquil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou C<sub>4-7</sub>-cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está envolvida na ligação dupla e onde os grupos acima mencionados podem cada adicionalmente ser substituídos no átomo de amino-nitrogênio por um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalquila, C<sub>2-4</sub>-alquenila ou C<sub>1-4</sub>-alquila,
- 15 um grupo cicloalquilenoinimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquilenoinimino pode ser fundida a um grupo fenila ou a um grupo oxazolo, imidazolo, tiazolo, piridino, pirazino ou pirimidino opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo nitro, C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou amino, e/ou
- 20 um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>5-7</sub>-cicloalquila ou fenila e/ou o grupo metileno na posição 3 de um grupo cicloalquilenoinimino de 5 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila,
- 25 o grupo metileno na posição 3 ou 4 de um grupo cicloalquilenoinimino de 6 ou 7 membros pode em cada caso ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila, carbóxi, C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino ou
- 30 pode ser substituído por um átomo de enxofre ou oxigênio, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-), -N(fenil),

-N(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil-), -N(C<sub>1-4</sub>-alquil-hidróxi-carbonil-),  
-N(C<sub>1-4</sub>-alcóxi-carbonil-), -N(benzoil-) ou -N(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil-),

5 onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo cicloalquilenimino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou em um grupo cicloalquilenimino monocíclico de 5 a 7 membros ou um grupo cicloalquilenimino fundido a um grupo fenila os dois grupos metileno ligados ao átomo de imino-nitrogênio podem cada um ser substituídos por um grupo carbonila,

10 ou R<sub>6</sub> denota um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila o qual é substituído por um grupo carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila ou por um grupo cicloalquileniminocarbonila de 4 a 7 membros,

15 um grupo N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>2-4</sub>-alcanoilamino o qual é adicionalmente substituído na porção de alquila por um grupo carbóxi ou C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila,

um grupo da fórmula



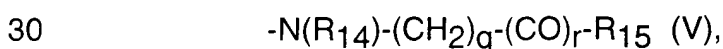
em que

20 R<sub>12</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-6</sub>-alquila ou C<sub>3-7</sub>-cicloalquila ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila terminalmente substituído por um grupo fenila, heteroarila, trifluorometila, hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, aminocarbonila, C<sub>1-4</sub>-alquilamino-carbonila, di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino-carbonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminossulfonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminossulfonila e

25 p denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R<sub>13</sub> assume os significados do grupo R<sub>7</sub> acima mencionado, ou, se p denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



em que

R<sub>14</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila, um

grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, heteroaril-carbonila, heteroaril-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1-4</sub>-alquilsulfonila, arilsulfonila, fe-nil-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila, heteroarilsulfonil ou heteroaril-C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonila,

q denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

5 r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2, 3 ou 4, ele pode também denotar o número 0 e

R<sub>15</sub> assume os significados do grupo R<sub>7</sub> acima mencionado,

um grupo da fórmula

-N(R<sub>16</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>17</sub> (VI),

10 em que

R<sub>16</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorometil-carbonilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R<sub>17</sub> denota um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

15 um grupo amino substituído por um grupo di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonila e um grupo di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquila,

ou um grupo N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-5</sub>-alquilsulfonilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenilsulfonilamino onde a porção de alquila é adicionalmente  
20 substituída por um grupo ciano ou carbóxi,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação simples con-tidos nos grupos mencionados sob R<sub>6</sub> podem ser mono ou dissubstituído por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos C<sub>1-5</sub>-alquila, trifluorometila, hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila,  
25 C<sub>1-4</sub>-alquilamino-carbonila, di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino-carbonila, aminossulfonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminossulfonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminossulfonila, C<sub>1-3</sub>-al- quil-sulfonilamino, nitro ou ciano, em que os substituintes podem ser idênti- cos ou diferentes, ou dois átomos de hidrogênio adjacentes dos grupos feni- la podem ser substituídos por um grupo metilenodióxi,

30 e

R<sub>5</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

onde por um grupo arila é pretendido um grupo fenila ou naftila

opcionalmente mono ou dissustituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo ciano, trifluorometila, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi e

5 por um grupo heteroarila é pretendido um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclico opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila no esqueleto de carbono, em que

o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três átomos de nitrogênio e

10 o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila, um átomo de enxofre ou oxigênio ou

um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila ou um átomo de oxigênio ou enxofre e adicionalmente um átomo de nitrogênio ou

15 um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila e dois átomos de nitrogênio,

e além disso um anel de fenila pode ser fundido aos grupos heterocíclicos monocíclicos acima mencionados por meio de dois átomos de carbono adjacentes e a ligação ocorre por meio de um átomo de carbono da porção heterocíclica ou um anel de fenila fundido,

20 alguns ou todos os átomos de hidrogênio nos grupos alcóxi e alquila ou nas porções de alquila contidas nos grupos acima definidos da fórmula I opcionalmente sendo substituídos por átomos de flúor,

25 as porções de alcóxi e alquila saturadas com mais do que 2 átomos de carbono que estão presentes nos grupos definidos anteriormente também incluem os isômeros ramificados destes, tal como, por exemplo, o grupo isopropila, terc-butila, isobutila, a não ser que de outro modo estabelecido, e

30 adicionalmente o átomo de hidrogênio de qualquer grupo carbóxi presente ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio, por exemplo, um átomo de hidrogênio de um grupo amina, alquilamina ou imino ou um N-heterociclo saturado tal como o grupo piperidinila, pode cada um

ser substituído por um grupo que pode ser clivado *in vivo*.

Por um grupo que pode ser clivado *in vivo* a partir de um grupo imino ou amino é pretendido, por exemplo, um grupo hidróxi, um grupo acila tal como o grupo benzoíla ou piridinoíla ou um grupo C<sub>1-16</sub>-alcanoíla tal como o grupo formila, acetila, propionila, butanoíla, pentanoíla ou hexanoíla, um grupo aliloxicarbonila, um grupo C<sub>1-16</sub>-alcoxicarbonila tal como o grupo metóxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, pentoxicarbonila, hexiloxicarbonila, octiloxicarbonila, noniloxicarbonila, deciloxicarbonila, undeciloxicarbonila, dodeciloxicarbonila ou hexadeciloxicarbonila, um grupo fenil-C<sub>1-6</sub>-alcoxicarbonila tal como o grupo benziloxicarbonila, feniletoxicarbonila ou fenilpropoxicarbonila, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonil-C<sub>2-4</sub>-alcoxicarbonila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>2-4</sub>-alcóxi-C<sub>2-4</sub>-alcoxicarbonila ou R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-CO em que

R<sub>e</sub> denota um grupo C<sub>1-8</sub>-alquila, C<sub>5-7</sub>-cicloalquila, fenila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila,

R<sub>f</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>5-7</sub>-cicloalquila ou fenila e

R<sub>g</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O em que R<sub>e</sub> e R<sub>g</sub> são como definidos anteriormente,

onde adicionalmente o grupo amino pode ser um grupo ftalimido, embora os grupos éster acima mencionados podem também ser empregados como um grupo que pode ser convertido *in vivo* em um grupo carbóxi.

Um subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

R<sub>2</sub> denota um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C<sub>4-7</sub>-cicloalcoxicarbonila ou ariloxicarbonila,

um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquila-minocarbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C<sub>2-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o

qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro ou um grupo hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

R<sub>2</sub> denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou um grupo di-(C<sub>1-2</sub>-alquil)-aminocarbonila,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um terceiro subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

R<sub>4</sub> denota um grupo R<sub>7</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenila, em que

R<sub>7</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-7</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-7</sub>-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula -N(R<sub>12</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>13</sub> (IV),

em que R<sub>12</sub>, p e R<sub>13</sub> são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Os compostos preferidos da fórmula geral I são aqueles em que

R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> são como definidos anteriormente e

X denota um átomo de oxigênio,

R<sub>2</sub> denota um grupo carbóxi, um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalcoxicarbonila ou fenoxicarbonila,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquila-aminocarbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

5 um grupo C<sub>2-3</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro, por um grupo hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

10 um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou um grupo di-(C<sub>1-2</sub>-alquil)-aminocarbonila,

R<sub>4</sub> denota um grupo C<sub>3-7</sub>-cicloalquila,

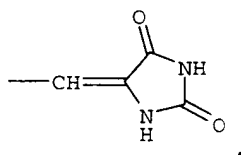
15 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

20 ou um grupo fenila substituído pelo grupo R<sub>6</sub>, o qual pode adicionalmente ser mono- ou dissustituído por átomos de flúor, cloro ou bromo, por grupos C<sub>1-3</sub>-alquila, trifluorometila, hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, amino, acetilamino, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, nitro ou ciano, onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde

R<sub>6</sub> denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo,

25 um grupo ciano, nitro, amino, C<sub>1-5</sub>-alquila, C<sub>3-7</sub>-cicloalquila, trifluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

o grupo da fórmula



onde um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

30 um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi, um grupo amino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, C<sub>1-3</sub>-al-



- quilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, pirrolidino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, piperidino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi ou C<sub>1-3</sub>-alquilmercapto,
- um grupo carbóxi, C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila,
- 5 C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila,
- um grupo C<sub>3-7</sub>-cicloalquil-carbonila,
- onde o grupo metileno na posição 4 da porção de cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),
- 10 um grupo cicloalquilenoinimo de 4 a 7 membros, onde um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou
- um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila e/ou
- 15 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoinimo de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou
- 20 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfonila, sulfonila, -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),
- um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila terminalmente substituído pelo grupo R<sub>7</sub>, em que
- R<sub>7</sub> denota um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalquila,
- 25 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil) ou
- em um grupo cicloalquila de 5 a 7 membros, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> pode ser substituído por um grupo -NH-CO-NH- ou um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> pode ser substituído
- 30 por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-

alquila,

um grupo fenila ou heteroarila,

um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi,

5 um grupo amino, C<sub>1-6</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino, di-(ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino, di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-alcóxi)-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino ou N-(dioxolan-2-il)-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino,

10 um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino ou C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino ou C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

15 um grupo hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino

um grupo guanidino onde um átomo de hidrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo da fórmula

20  $-N(R_8)-CO-(CH_2)_n-R_9$  (II),

em que

R<sub>8</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

25 R<sub>9</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino, fenilamino, benzilamino ou C<sub>1-4</sub>-alcóxi, um grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n denota um dos números 1, 2 ou 3, ele também pode significar um átomo de  
30 hidrogênio,

um grupo da fórmula

$-N(R_{10})-(CH_2)_m-(CO)_o-R_{11}$  (III),

em que

$R_{10}$  denota um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-3}$ -alquila, um grupo  $C_{1-3}$ -alquilcarbonila ou  $C_{1-3}$ -alquilsulfonila,

$m$  denota um dos números 1, 2 ou 3,

5  $o$  denota o número 1 ou, se  $m$  for um dos números 2 ou 3, o também pode significar o número 0 e

$R_{11}$  denota um grupo amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,  $C_{1-4}$ -alcóxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi- $C_{1-3}$ -alcóxi ou um grupo cicloalquilenoimino de 5 a 7 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por  
10 um grupo -NH, -N( $C_{1-3}$ -alquil), -N(fenil), -N( $C_{1-3}$ -alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo  $C_{4-7}$ -cicloalquilamino ou  $C_{4-7}$ -cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está compreendida na ligação dupla,

15 um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalqueno pode ser fundida a um grupo fenila ou um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo  $C_{1-3}$ -alquila e/ou

o grupo metileno na posição 3 do grupo pirrolidino pode ser  
20 substituído por um grupo hidróxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi,

em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi- $C_{1-3}$ -alquila,  $C_{1-3}$ -alcóxi, carbóxi,  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila, aminocarbonila,  $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, fe-  
25 nil- $C_{1-3}$ -alquilamino ou N- $(C_{1-3}$ -alquil)-fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfonila, sulfonila, -NH, -N( $C_{1-3}$ -alquil), -N(fenil), -N(fenil- $C_{1-3}$ -alquil), -N( $C_{1-3}$ -alquil-carbonil), -N( $C_{1-4}$ -alcóxi-carbonil), -N(benzoil) ou -N(fenil- $C_{1-3}$ -alquil-carbonil),

30 onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo cicloalquilenoimino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou em um grupo cicloalquilenoimino monocíclico de 5 a 6 membros

ou um grupo cicloalquilenoinimo fundido a um grupo fenila, os dois grupos metileno ligados ao átomo de imino-nitrogênio pode cada um ser substituído por um grupo carbonila,

5 ou  $R_6$  denota um grupo  $C_{1-4}$ -alquila o qual é terminalmente substituído por um grupo carbóxi,  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila, aminocarbonila,  $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila ou por um grupo cicloalquilenoinimocarbonila de 4 a 7 membros,

um grupo da fórmula  
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

10 em que

$R_{12}$  denota um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-3}$ -alquila,  $C_{5-7}$ -cicloalquila, fenil- $C_{1-3}$ -alquila ou heteroaril- $C_{1-3}$ -alquila e

$p$  denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

15  $R_{13}$  assume os significados do grupo  $R_7$  acima mencionados, ou, se  $p$  denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula  
 $-N(R_{14})-(CH_2)_q-(CO)_r-R_{15}$  (V),

em que

20  $R_{14}$  denota um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$ -alquila, um grupo  $C_{1-3}$ -alquilcarbonila, fenilcarbonila, fenil- $C_{1-3}$ -alquilcarbonila, heteroarilcarbonila, heteroaril- $C_{1-3}$ -alquilcarbonila,  $C_{1-4}$ -alquilsulfonila, fenilsulfonila, fenil- $C_{1-3}$ -alquilsulfonil- heteroarilsulfonil ou heteroaril- $C_{1-3}$ -alquil-sulfonila,

$q$  denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

25  $r$  denota o número 1 ou, se  $q$  for um dos números 2, 3 ou 4, ele pode também significar o número 0 e

$R_{15}$  assume os significados acima mencionados do grupo  $R_7$ ,

um grupo da fórmula  
 $-N(R_{16})-SO_2-R_{17}$  (VI),

30 em que

$R_{16}$  denota um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_{1-4}$ -alquila opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorometil-

carbonilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R<sub>17</sub> denota um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo amino substituído por um grupo di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonila e um

5 grupo di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquila,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação única contidos nos grupos mencionados sob R<sub>6</sub> podem ser mono- ou dissubstituídos por átomos de flúor, cloro ou bromo, por grupos C<sub>1-3</sub>-alquila, trifluorometila, hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxycarbonila, aminocarbonila,  
 10 C<sub>1-3</sub>-alquil-aminocarbonila, aminossulfonila, C<sub>1-3</sub>-alquil-aminossulfonila, nitro ou ciano, em que os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou dois átomos de hidrogênio adjacentes dos grupos fenila podem ser substituídos por um grupo metilenodióxi, e

R<sub>5</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

15 embora por um grupo heteroarila como acima mencionado é pretendido um grupo piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, pirrolila, furila, tienila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, imidazolila ou triazolila opcionalmente substituído no esqueleto de carbono por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila em que um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído  
 20 por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila e onde os grupos heteroarila de 5 membros contendo pelo menos um grupo imino são ligados por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio,

um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio nos grupos acima mencionados pode ser substituído por um grupo que pode ser  
 25 clivado *in vivo*, particularmente por um grupo acetila ou terc-butoxicarbonila,

os grupos carbóxi contidos nos grupos acima mencionados podem ser substituídos por um grupo que pode ser clivado *in vivo* e pode ocorrer, por exemplo, na forma do grupo terc-butoxicarbonila,

alguns ou todos os átomos de hidrogênio nos grupos alquila e  
 30 alcóxi acima mencionados ou nas porções de alquila contidas nos grupos acima definidos da fórmula I opcionalmente sendo substituídas por átomos de flúor e

as porções de alcóxi e alquila saturadas contidas nos grupos acima mencionados, os quais contêm mais do que 2 átomos de carbono, podem ser de cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,

5 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um subgrupo compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

10 R<sub>2</sub> denota um grupo C<sub>1-6</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalcoxicarbonila ou fenoxicarbonila,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenil-carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila ou

15 di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C<sub>2-3</sub>-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

20 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo dos compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

25 R<sub>2</sub> denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou um grupo di-(C<sub>1-2</sub>-alquil)-aminocarbonila,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

30 Um terceiro subgrupo dos compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> são como definidos anteriormente e

$R_4$  denota um grupo  $R_7$ -(n- $C_{1-4}$ -alquil)-fenila, em que

$R_7$  denota um grupo amino,  $C_{1-6}$ -alquilamino, di-( $C_{1-6}$ -alquil)-amino, fenilamino, N-fenil- $C_{1-3}$ -alquil-amino, fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino, N-( $C_{1-3}$ -alquil)-fenil- $C_{1-3}$ -alquilamino ou di-(fenil- $C_{1-3}$ -alquil)-amino,

5 ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula  
-N( $R_{12}$ )-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- $R_{13}$  (IV),

em que  $R_{12}$ , p e  $R_{13}$  são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

10 Os compostos particularmente preferidos da fórmula geral I são aqueles em que

X denota um átomo de oxigênio,

$R_1$  denota um átomo de hidrogênio,

15  $R_2$  denota um grupo carbóxi, um grupo  $C_{1-4}$ -alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada ou um grupo fenoxicarbonila,

um grupo  $C_{1-3}$ -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, carbóxi,  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila, aminocarbonila,  $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila ou di-( $C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila,

20 um grupo  $C_{2-3}$ -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi,  $C_{1-3}$ -alcóxi, amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino ou di-( $C_{1-3}$ -alquil)-amino,

25 um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi ou um grupo di-( $C_{1-2}$ -alquil)-aminocarbonila,

$R_3$  denota um grupo  $C_{1-4}$ -alquila ou um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo trifluorometila,  $C_{1-3}$ -alquila, hidróxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi,

$R_4$  denota um grupo  $C_{5-6}$ -cicloalquila,

30 onde o grupo metileno na posição 4 do grupo cicloexila pode ser substituído por um grupo amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino ou di-( $C_{1-3}$ -alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N( $C_{1-3}$ -alquil),

um grupo fenila, um grupo fenila dissustituído por grupos C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou nitro, em que os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou

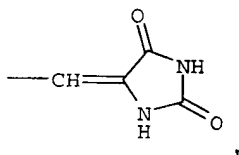
um grupo fenila substituído pelo grupo R<sub>6</sub>, que pode adicionalmente ser substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo ou por um grupo amino ou nitro, onde

R<sub>6</sub> denota um átomo de flúor, cloro ou bromo,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, nitro, amino ou C<sub>5-6</sub>-cicloalquila,

um grupo pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila ou tetrazolila ligado por meio de um átomo de carbono, onde os grupos heteroaromáticos acima mencionados no esqueleto de carbono podem ser substituídos por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila,

o grupo da fórmula



um grupo carbóxi, C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino-carbonila ou C<sub>5-7</sub>-cicloalquil-carbonila,

um grupo cicloalquilenimino de 5 ou 6 membros, onde

o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila não ramificado terminalmente substituído pelo grupo R<sub>7</sub>, onde

R<sub>7</sub> denota um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalquila,

onde em um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> pode ser substituído por -NH-CO-NH- ou um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> pode ser substituído por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio possa ser substituído por um grupo



C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo fenila ou piridinila ou um grupo pirrolila, pirazolila, imidazolila ou triazolila ligado por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio, onde os grupos heteroaromáticos acima mencionados no esqueleto de carbono podem ser substituídos por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi,

um grupo amino, C<sub>1-6</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino,

um grupo ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquilamino, di-(ω-hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino ou di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-alcóxi)-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-amino ou C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquilamino ou C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>2-3</sub>-alquil-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

um grupo hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-hidroxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino,

um grupo guanidino onde um átomo de hidrogênio pode ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo da fórmula

-N(R<sub>8</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> (II),

em que

R<sub>8</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R<sub>9</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou C<sub>1-4</sub>-alcóxi, um grupo cicloalquilenimino de 5 ou 6 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil) ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil), ou, se n denota

um dos números 1, 2 ou 3,  $R_9$  pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula  
 $-N(R_{10})-(CH_2)_m-(CO)_o-R_{11}$  (III),

5 em que

$R_{10}$  denota um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_{1-3}$ -alquila,  
 $m$  denota um dos números 1, 2 ou 3,

$o$  denota o número 1 ou, se  $m$  for um dos números 2 ou 3,  $o$  pode também significar o número 0 e

10  $R_{11}$  denota um grupo amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,  $C_{1-4}$ -alcóxi ou metóxi- $C_{1-3}$ -alcóxi ou um grupo cicloalquilenoinimo de 5 ou 6 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo  $-NH$ ,  $-N(C_{1-3}$ -alquil) ou  $-N(C_{1-3}$ -alquil-carbonil),

15 um grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, 2,6-dimetil-piperidino, 3,5-dimetil-piperidino ou azepino, onde

o grupo metileno na posição 3 do grupo pirrolidino pode ser substituído por um grupo hidróxi,

20 o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi- $C_{1-3}$ -alquila ou  $C_{1-3}$ -alcóxi ou pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila,  $-NH$ ,  $-N(C_{1-3}$ -alquil),  $-N(C_{1-3}$ -alquil-carbonil),  $-N(\text{benzoil})$  ou  $-N(\text{fenil-}C_{1-3}\text{-alquil-carbonil})$ ,

25 onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo pirrolidino, piperidino ou piperazino pode ser substituído por um grupo carbonila,

ou  $R_6$  denota um grupo  $C_{1-3}$ -alquila de cadeia reta o qual é terminalmente substituído por um grupo carbóxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi-carbonila,

30 um grupo da fórmula  
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

em que

$R_{12}$  denota um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-3}$ -alquila ou

fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila,

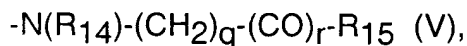
p denota um dos números 0, 1 ou 2 e

R<sub>13</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino, benzilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-benzilamino, C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquilamino, di-(2-metóxi-etil)-amino, di-( $\omega$ -hidróxi-C<sub>2-3</sub>-alquil)-amino ou aminocarbonil-metil-N-(metil)-amino,

um grupo pirrolila, pirazolila ou imidazolila ligado por meio de um átomo de nitrogênio e opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ou piperazino opcionalmente substituído na posição 4 por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila ou C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila ou, se n denota o número 1 ou 2, ele pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



em que

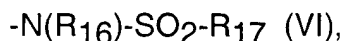
R<sub>14</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonila, fenilcarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, furil-carbonila, piridinil-carbonila, furil-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, piridinil-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1-4</sub>-alquilsulfonila, fenilsulfonila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila,

q denota um dos números 1, 2 ou 3,

r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2 ou 3, ele pode também significar o número 0 e

R<sub>15</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino, fenilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenilamino, benzilamino ou N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-benzilamino,

ou um grupo da fórmula



em que

R<sub>16</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorometil-carbonilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R<sub>17</sub> denota um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação simples contidos nos grupos mencionados sob  $R_6$  podem ser substituídos por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo metila, trifluorometila, metóxi, nitro ou ciano e

5  $R_5$  denota um átomo de hidrogênio,

onde um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio nos grupos acima mencionados pode ser substituído por um grupo acetila ou terc-butoxicarbonila,

10 os grupos carbóxi contidos nos grupos acima mencionados podem também estar presentes na forma do grupo precursor de terc-butoxicarbonila e

as porções de alcóxi e alquila saturada contidas nos grupos acima mencionados, que contêm mais do que 2 átomos de carbono, podem ser de cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,

15 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um subgrupo dos compostos particularmente preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

$X$ ,  $R_1$ ,  $R_3$  e  $R_5$  são como definidos anteriormente,

20  $R_2$  denota um grupo  $C_{1-4}$ -alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada ou um grupo fenoxicarbonila,

um grupo  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenilcarbóxi,  $C_{1-3}$ -alcoxicarbonila, aminocarbonila,  $C_{1-3}$ -alquilaminocarbonila ou

25 di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, ou

um grupo  $C_{2-3}$ -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi,  $C_{1-3}$ -alcóxi, amino,  $C_{1-3}$ -alquilamino ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino, e

$R_4$  denota um grupo  $R_7$ - $(n-C_{1-3}$ -alquil)-fenila, em que

30  $R_7$  denota um grupo amino,  $C_{1-6}$ -alquilamino, di- $(C_{1-4}$ -alquil)-amino,  $\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -alquil-amino, N- $(C_{1-3}$ -alquil)- $\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -alquil-amino, di- $(\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -alquil)-amino ou di- $(\omega$ - $(C_{1-3}$ -alcóxi)- $C_{2-3}$ -al-

quil)-amino,

ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula  
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

em que  $R_{12}$ ,  $p$  e  $R_{13}$  são como definidos anteriormente,

5 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as mistu-  
 ras destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo dos compostos particularmente preferi-  
 dos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em  
 que

10 X,  $R_1$ ,  $R_3$  e  $R_5$  são como definidos anteriormente,

$R_2$  denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um  
 grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo  
 etila por um grupo hidróxi ou  $C_{1-3}$ -alcóxi ou um grupo di-( $C_{1-2}$ -alquil)-  
 aminocarbonila e

15  $R_4$  denota um grupo  $R_7$ -( $n$ - $C_{1-3}$ -alquil)-fenila, em que

$R_7$  denota um grupo amino,  $C_{1-6}$ -alquilamino, di-( $C_{1-4}$ -al-  
 quil)-amino,  $\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -alquil-amino, N-( $C_{1-3}$ -alquil)- $\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -al-  
 quil-amino, di-( $\omega$ -hidróxi- $C_{2-3}$ -alquil)-amino ou di-( $\omega$ -( $C_{1-3}$ -alcóxi)- $C_{2-3}$ -al-  
 quil)-amino,

20 ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula  
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

em que  $R_{12}$ ,  $p$  e  $R_{13}$  são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as mistu-  
 ras destes e os sais destes.

25 Os compostos mais particularmente preferidos da fórmula geral I  
 são aqueles em que

X denota um átomo de oxigênio,

$R_1$  e  $R_5$  cada qual denota um átomo de hidrogênio,

$R_2$  denota um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila ou amino-

30 carbonila,

$R_3$  denota um grupo fenila e

$R_4$  denota um grupo fenila monossustituído pelo grupo  $R_6$ , em

que

$R_6$  denota um grupo N-metil-imidazol-2-ila,  
um grupo  $C_{1-3}$ -alquila não ramificado o qual é terminalmente  
substituído por um grupo  $C_{1-4}$ -alquilamino, di- $(C_{1-4}$ -alquil)-amino, piperidino  
5 ou 2,6-dimetil-piperidino,

um grupo da fórmula  
- $N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

em que

$R_{12}$  denota um grupo  $C_{1-3}$ -alquila,  
10  $p$  denota um dos números 1 ou 2 e  
 $R_{13}$  denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,  
ou um grupo da fórmula  
- $N(R_{14})-(CH_2)_q-(CO)_r-R_{15}$  (V),

em que

15  $R_{14}$  denota um grupo  $C_{1-3}$ -alquil-carbonila ou  $C_{1-3}$ -alquilsulfonila,  
 $q$  denota um dos números 1, 2 ou 3,  
 $r$  denota o número 1 ou, se  $q$  for um dos números 2 ou 3,  $r$  pode  
também significar o número 0 e

$R_{15}$  denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,  
20 onde as porções de alquila saturada contidas nos grupos acima  
mencionados que contêm mais do que 2 átomos de carbono podem ser de  
cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,  
os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as mistu-  
ras destes e os sais destes.

25 Um subgrupo dos compostos mais particularmente preferidos da  
fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

$X$ ,  $R_1$ ,  $R_3$  e  $R_5$  são como definidos anteriormente,

$R_2$  denota um grupo metoxicarbonila ou etoxicarbonila e

$R_4$  denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino- $C_{1-3}$ -alquilfenila ou

30 um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula  
- $N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$  (IV),

em que  $R_{12}$ ,  $p$  e  $R_{13}$  são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

A seguir são mencionados como exemplos de compostos particularmente preferidos:

- 5 (a) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- (b) 3-Z-[(1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-carbamoil-2-indolinona,
- (c) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-me-  
10 toxicarbonil-2-indolinona,
- (d) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona,
- 15 (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anili-  
20 no)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona,
- (i) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- 25 (k) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anili-  
30 no)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

5 (q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona e

10 (s) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

Outro subgrupo compostos da fórmula geral I compreende aqueles em que

15 X denota um átomo de oxigênio ou enxofre,

R<sub>1</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo pró-droga tal como um grupo C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila ou C<sub>2-4</sub>-alcanoíla,

20 R<sub>2</sub> denota um grupo carbóxi, um grupo C<sub>1-6</sub>-alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalcoxicarbonila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, um grupo aminocarbonila ou C<sub>1-2</sub>-alquilaminocarbonila ou, se R<sub>4</sub> não denota um grupo aminosulfonil-fenila ou N-(C<sub>1-5</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonil-fenila, um grupo di-(C<sub>1-2</sub>-alquil)-aminocarbonila,

R<sub>3</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-6</sub>-alquila, C<sub>3-7</sub>-cicloalquila, trifluorometila ou heteroarila,

25 um grupo fenila ou naftila, um grupo fenila ou naftila mono- ou dissustituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo trifluorometila, C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi, embora no evento de dissustituição os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde o acima mencionado não substituído bem como os grupos naftila e fenila mono- e  
30 dissustituídos podem adicionalmente ser substituídos por um grupo hidróxi, hidróxi-C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila,

por um grupo ciano, carbóxi, carbóxi-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcoxi-



carbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila,

por um grupo nitro,

5 por um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou amino-C<sub>1-3</sub>-alquila,

por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alquil-sulfonilamino, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1-3</sub>-alquila ou aril-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonilamino,

10 por um grupo cicloalquilamino, cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonila, cicloalquilenimino-C<sub>1-3</sub>-alquila, cicloalquileniminocarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquila ou cicloalquilenimosulfonil-C<sub>1-3</sub>-alquila tendo de 4 a 7 membros de anel em cada caso, embora em cada caso o grupo metileno na  
15 posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

ou por um grupo heteroarila ou heteroaril-C<sub>1-3</sub>-alquila,

R<sub>4</sub> denota um grupo C<sub>3-7</sub>-cicloalquila,

20 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino, C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C<sub>1-3</sub>-alquil),

ou um grupo fenila substituído pelo grupo R<sub>6</sub>, que pode adicionalmente ser substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo C<sub>1-5</sub>-alquila, trifluorometila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminossulfonila, nitro ou ciano, em que

R<sub>6</sub> denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo,

um grupo ciano, nitro, C<sub>1-5</sub>-alquila, C<sub>3-7</sub>-cicloalquila, tri-

30 fluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi opcionalmente substituído por de 1 a 3 átomos de flúor, um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi-C<sub>1-3</sub>-alcóxi, fenil-C<sub>1-3</sub>-alcóxi, ami-

no-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, C<sub>1-3</sub>-alquilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi, C<sub>5-7</sub>-cicloalquilenimino-C<sub>2-3</sub>-alcóxi ou C<sub>1-3</sub>-alquilmercapto,

um grupo carbóxi, C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila,

5 C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila, N-(C<sub>1-5</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino-carbonila, piperazinocarbonila ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-piperazinocarbonila,

um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila ou N-(C<sub>1-5</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila onde uma porção de alquila seja substituída por um gru-

10 po carbóxi ou C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila ou seja substituída na posição 2 ou 3 por di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino, piperazino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-piperazino ou um grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 membros,

um grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 membros, em que

um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído

15 por um grupo carbonila ou sulfonila ou

a porção de cicloalquilenimino pode ser fundida a um anel de fenila ou

um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila e/ou

20 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou

25 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo C<sub>1-4</sub>-alquila que pode ser substituído

por um grupo hidróxi ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi,

30 por um grupo amino, C<sub>1-7</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1-7</sub>-alquil)-amino, di-N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>2-3</sub>-alquilamino, tri-N,N,N'-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino-C<sub>2-3</sub>-alquilamino, fenilamino, N-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil-amino, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino,

N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou di-(fenil-C<sub>1-3</sub>-alquil)-amino,

por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino,

5 por um grupo C<sub>4-7</sub>-cicloalquilamino, C<sub>4-7</sub>-cicloalquil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou C<sub>4-7</sub>-cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está compreendida na ligação dupla e onde os grupos acima mencionados podem adicionalmente ser substituídos no átomo de amino-nitrogênio por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos  
10 por átomos de flúor, por um grupo C<sub>5-7</sub>-cicloalquila, C<sub>2-4</sub>-alquenila ou C<sub>1-4</sub>-alquila,

por um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou

15 a porção de cicloalquileno pode ser fundida a um grupo fenila ou a um grupo oxazolo, imidazolo, tiazolo, piridino, pirazino ou pirimidino opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo nitro, C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou amino ou

um ou dois átomos de hidrogênio podem ser cada um substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>5-7</sub>-cicloalquila ou fenila e/ou  
20

em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, carbóxi, C<sub>1-4</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila, di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-

25 fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilamino ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

por um grupo carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminocarbonila,  
30 C<sub>1-3</sub>-alquilaminocarbonila ou di-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-aminocarbonila ou

por um grupo cicloalquilenoiminocarbonila de 4 a 7 membros,

um grupo amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, benzoilamino

ou N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-benzoilamino,

um grupo N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>2-4</sub>-alcanoilamino que é adicionalmente substituído na porção de alquila por um grupo carbóxi ou C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila,

5 um grupo da fórmula  
-N(R<sub>8</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub> (II),

em que

R<sub>8</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

10 R<sub>9</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, fenilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-benzilamino ou di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino, um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio  
15 ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil), -N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula  
-N(R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CO)<sub>o</sub>-R<sub>11</sub> (III),

20 em que

R<sub>10</sub> denota um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, um grupo C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila, arilsulfonila ou fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilsulfonila,

m denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

25 o denota um dos números 0 ou 1 e

R<sub>11</sub> denota um grupo amino, C<sub>1-4</sub>-alquilamino, fenilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-benzilamino ou di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino, um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquileno pode ser fundida a um anel de fenila ou em  
30 cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C<sub>1-3</sub>-alquil), -N(fenil),

-N(C<sub>1-3</sub>-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), um grupo C<sub>1-3</sub>-alcóxi ou um grupo di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)-amino-C<sub>1-3</sub>-alquilamino opcionalmente substituído na posição 1 por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,

ou um grupo N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-C<sub>1-5</sub>-alquilsulfonilamino ou  
 5 N-(C<sub>1-3</sub>-alquil)-fenilsulfonilamino onde a porção de alquila é adicionalmente substituída por um grupo ciano ou carbóxi,

em que todos os grupos fenila fundidos ou de ligação única con-  
 tidos nos grupos mencionados sob R<sub>6</sub> podem ser mono- ou dissubstituídos  
 por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos C<sub>1-5</sub>-alquila, trifluoro-  
 10 metila, C<sub>1-3</sub>-alcóxi, carbóxi, C<sub>1-3</sub>-alcoxicarbonila, aminossulfonila, nitro ou cia-  
 no, onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou dois átomos  
 de hidrogênio adjacentes dos grupos fenila podem ser substituídos por um  
 grupo metilenodióxi,

e

15 R<sub>5</sub> denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila,  
 onde por um grupo arila é pretendido um grupo fenila ou naftila  
 opcionalmente mono- ou dissubstituído por um átomo de flúor, cloro, bromo  
 ou iodo, por um grupo trifluorometila, C<sub>1-3</sub>-alquila ou C<sub>1-3</sub>-alcóxi e

por um grupo heteroarila é pretendido um grupo heteroarila de 5  
 20 ou 6 membros monocíclico opcionalmente substituído por um grupo  
 C<sub>1-3</sub>-alquila, onde o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três  
 átomos de nitrogênio e o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo  
 imino opcionalmente substituído por um grupo C<sub>1-3</sub>-alquila, um átomo de oxi-  
 gênio ou enxofre ou um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo  
 25 C<sub>1-3</sub>-alquila e um átomo de oxigênio ou enxofre ou um ou dois átomos de  
 nitrogênio, e além disso um anel de fenila pode ser fundido aos grupos hete-  
 rocíclicos monocíclicos acima mencionados por meio de dois átomos de car-  
 bono adjacentes,

as porções de alcóxi e alquila saturadas presentes nos grupos  
 30 acima definidos que contém mais do que 2 átomos de carbono também in-  
 cluem os isômeros ramificados destes tal como, por exemplo, o grupo iso-  
 propila, terc-butila ou isobutila, a não ser que de outro modo estabelecido, e

adicionalmente qualquer grupo carbóxi, amino ou imino presente pode ser substituído por um grupo que pode ser clivado *in vivo*, os isômeros e os sais destes.

Um outro subgrupo compostos da fórmula geral I que merece menção especial é o subgrupo em que o substituinte na posição 6 da indolinona substituída da fórmula geral I compreende um grupo amido substituído.

Os compostos acima exemplificados, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes, bem como seu processo de fabricação, foram descritos em WO 01/27081, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

Outros compostos de acordo com a fórmula geral I acima os quais são preferidos dentro do significado da presente invenção são os seguintes compostos:

- (t) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (u) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (v) 3-Z-[1-(3-ciano-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (w) 3-Z-[1-(3-metóxi-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (x) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (y) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (z) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (aa) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazol-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ab) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (ac) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ad) 3-Z-[1-(4-(N-((1-metil-piperidin-4-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (ae) 3-Z-[1-(2,3-dimetil-4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (af) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ag) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (ah) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ai) 3-Z-[1-(4-(N-((3-dimetilamino-propil)-aminocarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (aj) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ak) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (al) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (am) 3-Z-[1-(4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (an) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (ao) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 25 (ap) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (aq) 3-Z-[1-(4-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 30 (ar) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (as) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(at) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

5 (au) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(av) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(aw) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (ax) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ay) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(az) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (ba) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bb) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

20 (bc) 3-Z-[1-((1-metil-piperidin-4-il)-amino-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bd) 3-Z-[1-(trans-4-dimetilamino-cicloexilamino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(be) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

25 (bf) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bg) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

30 (bh) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bi) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona



- (bj) 3-Z-[1-(3-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bk) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (bl) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bm) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bn) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 10 (bo) 3-Z-[1-(4-((2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bp) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (bq) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (br) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bs) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 20 (bt) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bu) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (bv) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (bw) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (bx) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 30 (by) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

- (bz) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etilcarbamoil-2-indolinona
- (ca) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-  
fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (cb) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-  
1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (cc) 3-Z-[1-(4-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcar-  
bamoil-2-indolinona
- (cd) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-  
10 metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ce) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (cf) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (cg) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-meti-  
leno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ch) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-  
fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ci) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-  
20 amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-dietilcarbamoil-2-indolinona
- (cj) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-  
fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ck) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-me-  
tileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (cl) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-me-  
tileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (cm) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-  
fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (cn) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-  
30 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (co) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anili-  
no)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(cp) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(cq) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (cr) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(cs) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

10 (ct) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(cu) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona,

seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

15 Estes compostos podem ser preparados analogamente aos compostos de WO 01/27081 e empregando-se os métodos descritos mais adiante.

Abreviações empregadas:

HOBt = 1-hidróxi-1H-benzotriazol

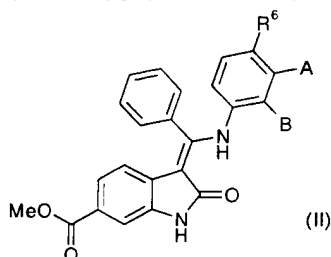
20 TBTU = O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio-tetrafluoroborato

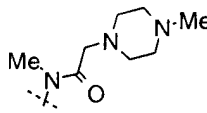
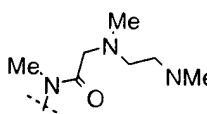
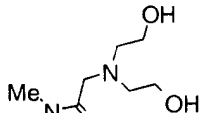
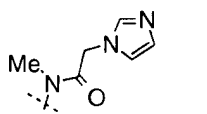
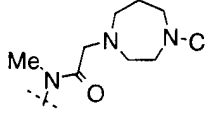
DEPC = pirocarbonato de dietila

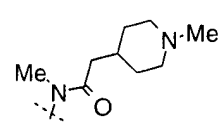
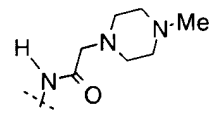
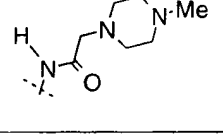
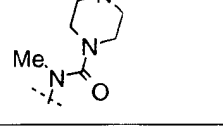
n.d. = não determinado

Exemplos (t) a (al):

25 Os seguintes compostos da fórmula geral II são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	A	B	R <sup>6</sup>	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R <sub>f</sub> -valor*
(t)	-H	-H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	456 [m-H] <sup>-</sup>	n. b.	0,30 (A)
(u)	-H	-H		C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	540 [m+H] <sup>+</sup>	250-252	0,60 (B)
(v)	-CN	-H	-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	510 [m+H] <sup>+</sup>	163-165	0,35 (A)
(w)	-OMe	-H	-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	515 [m+H] <sup>+</sup>	160-163	0,40 (A)
(x)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	457 [m+H] <sup>+</sup>	221	0,45 (C)
(y)	-H	-H		C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	542 [m+H] <sup>+</sup>	265	n.d.
(z)	-H	-H		C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	545 [m+H] <sup>+</sup>	199-202	0,40 (A)
(aa)	-H	-H		C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	508 [m+H] <sup>+</sup>	271	0,45 (A)
(ab)	-H	-H	-NH-(CO)-CH <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	471 [m+H] <sup>+</sup>	250-255	0,50 (A)
(ac)	-H	-H		C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	554 [m+H] <sup>+</sup>	180-185	0,50 (D)

(ad)	-H	-H		$C_{32}H_{34}N_4$ $O_4$	539 [m+H] +	190-193	0,40 (D)
(ae)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		$C_{32}H_{35}N_5$ $O_4$	554 [m+H] +	254-257	0,50 (C)
(af)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5$ $O_4$	526 [m+H] +	170-175	0,40 (A)
(ag)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5$ $O_4$	526 [m+H] +	205-208	0,40 (A)
(ah)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	$C_{30}H_{32}N_4$ $O_4$	511 [m+H]	166-170	0,40 (C)
(ai)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	$C_{30}H_{33}N_5$ $O_4$	528 [m+H] <sup>+</sup>	166-170	0,30 (E)
(aj)	-H	-H	-H	$C_{23}H_{18}N_2$ $O_3$	371 [m+H] <sup>+</sup>	275-280	0,80 (C)
(ak)	-H	-H	-N(SO <sub>2</sub> Me)-CH <sub>3</sub>	$C_{25}H_{23}N_3$ $O_5S$	478 [m+H] +	278-282	0,70 (C)

\*Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 20:1

(C): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

5

(D): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 5:1:0,01

(E): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,01

O seguinte composto é preparado analogamente:

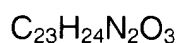
(al) 3-Z-(1-cicloexilamino-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-

indolinona

10

R<sub>f</sub> valor: 0,60 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

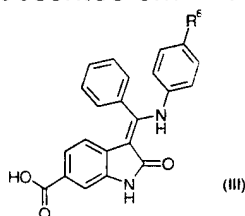
Ponto de fusão: 236 - 243°C



Espectro de massa:  $m/z = 377 [m+H]^+$

Exemplos (am) a (av)

Os seguintes compostos da fórmula geral III são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	R <sup>6</sup>	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R <sub>f</sub> -valor*
(am)		C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	467 [m-H] <sup>-</sup>	275	0,50 (A)
(an)	-CH <sub>2</sub> -NHMe	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	398 [m-H] <sup>-</sup>	287	0,70 (A)
(ao)		C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	454 [m-H] <sup>-</sup>	335	0,70 (A)
(ap)	-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	519 [m-H] <sup>-</sup>	280	0,70 (A)
(aq)		C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	496 [m+Na] <sup>+</sup>	256-257	0,75 (A)
(ar)		C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	526 [m+H] <sup>+</sup>	346	0,60 (A)
(as)		C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	513 [m+H] <sup>+</sup>	237-238	0,70 (A)
(at)		C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	528 [m+H] <sup>+</sup>	238-240	0,50 (A)

(au)	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	444 [m+H] <sup>+</sup>	n. b.	0,35 (B)
------	---	---	---------------------------	-------	----------

\*Solventes:

(A): RP8 de fase reversa, metanol/salmoura (5%) = 4:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 4:1

O seguinte composto é preparado analogamente:

5 (av) 3-Z-(1-cicloexilamin-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

R<sub>f</sub> valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 347-350°C

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Espectro de massa: m/z = 363 [m+H]<sup>+</sup>

10 Exemplos (aw) a (az)

(aw) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ax) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (ay) 3-Z-[1-(4-(1-metilimidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(az) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

Preparação dos compostos de partida:

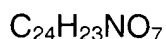
20 (I.1) 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona

6,00 g de 1-acetil-6-metoxicarbonil-2-indolinona, 6,30 g de ácido 3-(2-etoxicarbonil-etil)-benzóico (preparação análoga a Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340) e 9,10 g de TBTU são dissolvidos em 80 ml de dimetilformamida, 13,5 ml de diisopropilmetilamina e 4,34 g de HOBt são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é removido, ácido clorídrico diluído é adicionado e o resíduo é recristalizado de cloreto de metileno/metanol.

Produção: 10,6 g (94% de teoria)

30 R<sub>f</sub> valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 80-84°C



Espectro de massa:  $m/z = 438$   $[\text{m}+\text{H}]^+$

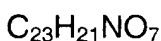
Os seguintes compostos são preparados analogamente:

- 5 (I.2) 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-6-metoxicarbonil-2-indolinona e ácido 4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzóico (preparação análoga a Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

- 10  $R_f$  valor: 0,60 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 188-192°C



Espectro de massa:  $m/z = 422$   $[\text{m}-\text{H}]^-$

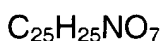
- 15 (II.1) 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona

7,17 g de trimetiloxoniotetrafluoroborato são vagarosamente adicionados a uma solução de 10,6 g de 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida I.1) e 12,5 ml de etildiisopropilamina em 100 ml de cloreto de metileno.

- 20 Após agitar durante 4 horas em temperatura ambiente outros 3,50 g de trimetiloxoniotetrafluoroborato são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo a mistura é lavada duas vezes com água, a fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel  
25 com cloreto de metileno/metanol (97:3) como eluente.

Produção: 4,56 g (42% de teoria)

$R_f$  valor: 0,90 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 20:1)



Espectro de massa:  $m/z = 452$   $[\text{m}+\text{H}]^+$

- 30 Os seguintes compostos são preparados analogamente:

(II.2) 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona



preparado de 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida I.2)

$R_f$  valor: 0,80 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 112-117°C

5

$C_{24}H_{23}NO_7$

Espectro de massa:  $m/z = 438 [m+H]^+$

(III.1) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 1,2 g de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.1) e 0,32 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina são dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida e agitados durante 3 dias a 110°C. Após resfriar o solvente é evaporado, o resíduo é absorvido em 5 ml de metanol e 200 mg 20 por cento de solução sodiometilada em etanol são adicionados. A mistura é agitada durante 1,5  
15 hora em temperatura ambiente, o solvente é removido e o resíduo é absorvido em água. A fase aquosa é três vezes extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio. Após a evaporação do solvente o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/metanol (9:1) como eluente.

20

Produção: 0,33 g (35% de teoria),

$R_f$  valor: 0,35 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 129-134°C

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

Espectro de massa:  $m/z = 528 [m+H]^+$

25

Os seguintes compostos são preparados analogamente:

(III.2) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.1)

30

$R_f$  valor: 0,30 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 174-177°C

$C_{32}H_{35}N_3O_5$

Espectro de massa:  $m/z = 542 [m+H]^+$

(III.3) 3-Z-[1-(4-(1-metilimidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.1)

$R_f$  valor: 0,45 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 102°C

$C_{32}H_{30}N_4O_5$

Espectro de massa:  $m/z = 551 [m+H]^+$

10 (III.4) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.2)

$R_f$  valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

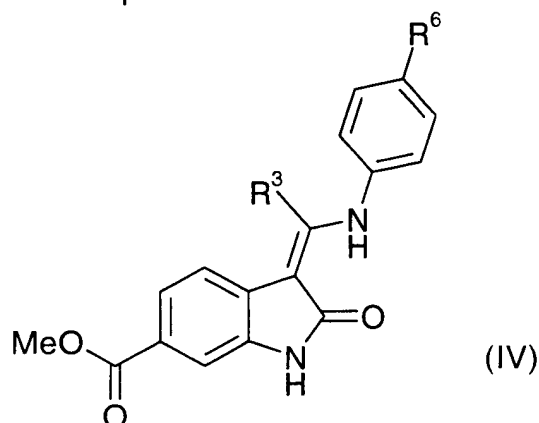
15 Ponto de fusão: 226-229°C

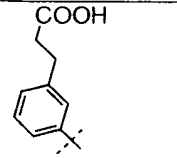
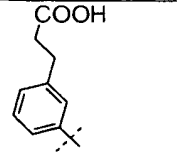
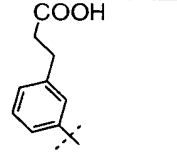

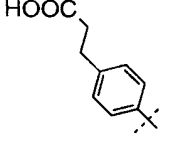
$C_{30}H_{31}N_3O_5$

Espectro de massa:  $m/z = 512 [m-H]^-$

Preparação dos compostos finais:

20 Os seguintes compostos da fórmula geral IV são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081, partindo dos materiais de partida acima mencionados:



Exemplo	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Composto de partida	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão (°C)	R <sub>f</sub> valor*
(aw)		-CH <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	III.1	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	500 [m+H] <sup>+</sup>	163- 167	0,40 (A)
(ax)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	III.2	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	514 [m+H] <sup>+</sup>	248- 255	0,35 (A)
(ay)			III.3	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	523 [m+H] <sup>+</sup>	184- 190	0,35 (A)
(az)		-CH <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	III.4	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	498 [m-H] <sup>-</sup>	190- 195	0,20 (B)

\*Solventes:

(A): RP8 de fase reversa, metanol/salmoura(5%) = 4:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

## 5 Exemplos (ba) a (cn)

Preparação dos compostos de partida:

(IV) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

11,0 g 1-acetil-3-(1-metóxi-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (preparação descrita em WO 01/27081) são dissolvidos em 500 ml de metanol e 160 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados. A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e durante 6 horas em refluxo. Após este tempo outros 20 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados e a mistura é agitada durante outras 3 horas em refluxo. 160 ml de 1N de ácido clorídrico são adicionados, o resíduo resultante é filtrado e secado a 100°C. O resíduo é empregado sem ou-

tra purificação.

Produção: 7,60 g (86% de teoria)

(V.1) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona

5 5,50 g de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida IV), 7,54 g de TBTU, 3,60 g de HOBt e 17,1 ml de etil-diisopropilamina são dissolvidos em 200 ml de dimetilformamida. 2,70 ml de uma solução a 94% de N-metil-etilamina são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/metanol/amônia (9:1:0,1) como eluente.

Produção: 6,10 g (97% de teoria)

R<sub>f</sub> valor: 0,35 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia = 9:1:0,1)

15 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Espectro de massa: m/z = 323 [m+H]<sup>+</sup>

O seguinte composto é preparado analogamente:

(V.2) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona

20 preparado de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida IV) e etilamina

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Espectro de massa: m/z = 309 [m+H]<sup>+</sup>

Preparação dos compostos finais:

25 (ba) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona

250 mg de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona (material de partida V.1) e 382 mg de 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina são dissolvidos em 3 ml de tetraidrofurano, 569 ml de trimetilsililimidazol são adicionados e a mistura é agitada a 170°C em um forno de micro-ondas. Após resfriar o solvente é evaporado e o resíduo é absorvido em água. O resíduo é filtrado e secado em vácuo a 90°C.

Produção: 0,18 g (50% de teoria),

$R_f$  valor: 0,30 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia = 9:1:0,1)

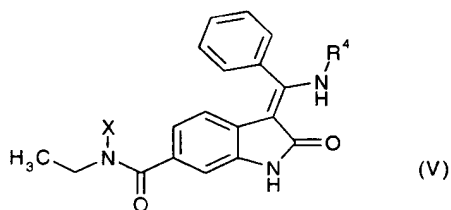
Ponto de fusão: 195-200°C

$C_{29}H_{32}N_4O_2$

5

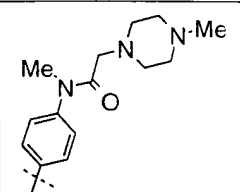

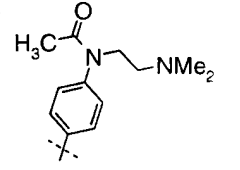
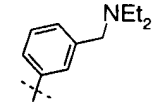
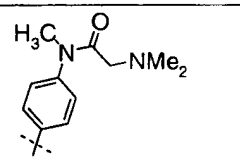
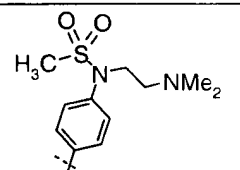

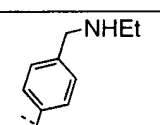
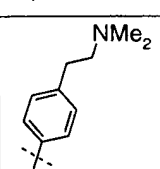
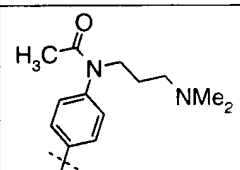
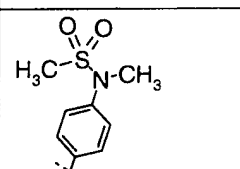
Espectro de massa:  $m/z = 469 [m+H]^+$

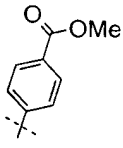
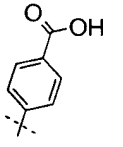
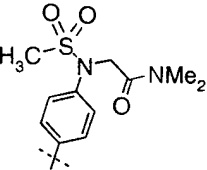
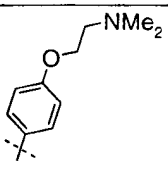
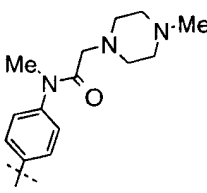
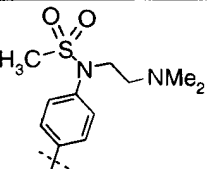
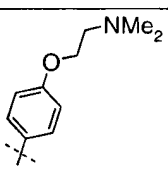
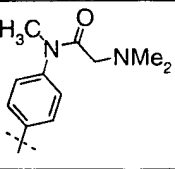
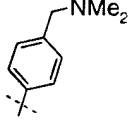
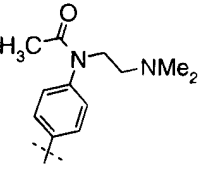
Os seguintes compostos da fórmula geral V são preparados análogamente ao composto acima (ba), seguindo-se os procedimentos descritos em WO 01/27081:

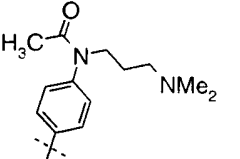
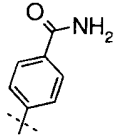
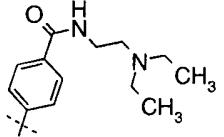
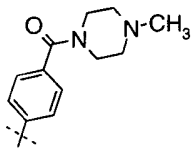
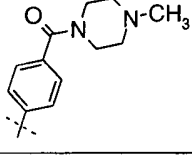
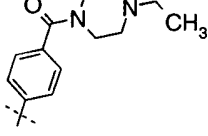
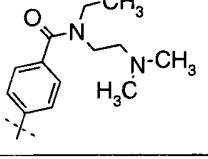
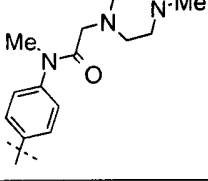
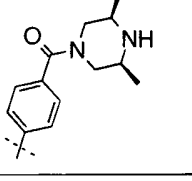
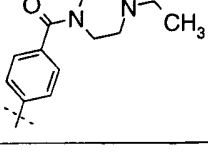


10

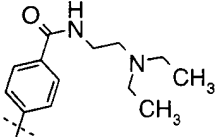
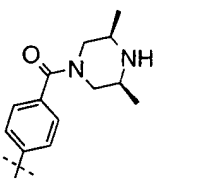
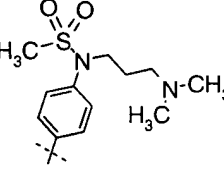
Exemplo	X	R <sup>4</sup>	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R <sub>f</sub> valor*
(bb)	-CH <sub>3</sub>		$C_{28}H_{30}N_4O_2$	455 [m+H] <sup>+</sup>	239-243	0,35 (A)
(bc)	-CH <sub>3</sub>		$C_{25}H_{30}N_4O_2$	419 [m+H] <sup>+</sup>	267-271	0,35 (B)
(bd)	-CH <sub>3</sub>		$C_{27}H_{34}N_4O_2$	447 [m+H] <sup>+</sup>	133-138	0,30 (B)
(be)	-CH <sub>3</sub>		$C_{31}H_{36}N_4O_3$	513 [m+H] <sup>+</sup>	191-196	0,45 (B)
(bf)	-CH <sub>3</sub>		$C_{33}H_{39}N_5O_3$	554 [m+H] <sup>+</sup>	258-262	0,40 (B)

(bg)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	567 [m+H] <sup>+</sup>	214-218	0,20 (B)
(bh)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	404 [m+H] <sup>+</sup>	239-242	0.70 (A)
(bi)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	526 [m+H] <sup>+</sup>	237-240	0.30 (B)
(bj)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	483 [m+H] <sup>+</sup>	105-108	0,40 (B)
(bk)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	512 [m+H] <sup>+</sup>	208-211	0,40 (B)
(bl)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	562 [m+H] <sup>+</sup>	197-201	0,40 (B)
(bm)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	398 [m+H] <sup>+</sup>	296-301	0,40 (B)
(bn)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	455 [m+H] <sup>+</sup>	243-247	0,30 (A)
(bo)	-H		C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	455 [m+H] <sup>+</sup>	328-332	0,30 (A)
(bp)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	540 [m+H] <sup>+</sup>	224-228	0,25 (A)
(bq)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	505 [m+H] <sup>+</sup>	265-269	0,40 (B)

(br)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	456 [m+H] <sup>+</sup>	254-257	0,60 (B)
(bs)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	442 [m+H] <sup>+</sup>	316-321	0,10 (B)
(bt)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	576 [m+H] <sup>+</sup>	258-262	0,35 (B)
(bu)	-H		C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	471 [m+H] <sup>+</sup>	308-311	0,35 (B)
(bv)	-H		C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	553 [m+H] <sup>+</sup>	279-283	0,60 (C)
(bw)	-H		C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	548 [m+H] <sup>+</sup>	213-217	0,35 (B)
(bx)	-CH <sub>3</sub>		C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	485 [m+H] <sup>+</sup>	218-222	0,40 (A)
(by)	-H		C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	498 [m+H] <sup>+</sup>	130-134	0,35 (D)
(bz)	-H		C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	441 [m+H] <sup>+</sup>	341-344	0,45 (D)
(ca)	-H		C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	512 [m+H] <sup>+</sup>	266-270	0,40 (D)

(cb)	-H		$C_{31}H_{35}N_5$ $O_3$	526 [m+H] <sup>+</sup>	198-202	0,40 (D)
(cc)	-CH <sub>3</sub>		$C_{26}H_{24}N_4$ $O_3$	441 [m+H] <sup>+</sup>	290-295	0,25 (B)
(cd)	-CH <sub>3</sub>		$C_{32}H_{37}N_5$ $O_3$	540 [m+H] <sup>+</sup>	120-126	0,40 (B)
(ce)	-CH <sub>3</sub>		$C_{31}H_{33}N_5$ $O_3$	524 [m+H] <sup>+</sup>	100-105	0,50 (B)
(cf)	-H		$C_{30}H_{31}N_5$ $O_3$	510 [m+H] <sup>+</sup>	288-292	0,40 (A)
(cg)	-CH <sub>3</sub>		$C_{32}H_{35}N_5$ $O_3$	538 [m+H] <sup>+</sup>	157-163	0,30 (B)
(ch)	-CH <sub>3</sub>		$C_{32}H_{37}N_5$ $O_3$	540 [m+H] <sup>+</sup>	162-169	0,20 (B)
(ci)	- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		$C_{34}H_{40}N_6$ $O_3$	581 [m+H] <sup>+</sup>	195-198	0,50 (E)
(cj)	-CH <sub>3</sub>		$C_{32}H_{35}N_5$ $O_3$	538 [m+H] <sup>+</sup>	238-242	0,35 (B)
(ck)	-H		$C_{31}H_{33}N_5$ $O_3$	524 [m+H] <sup>+</sup>	127-130	0,50 (D)



(cl)	-H		$C_{31}H_{35}N_5$ $O_3$	526 [m+H] <sup>+</sup>	250-253	0,40 (D)
(cm)	-H		$C_{32}H_{35}N_5$ $O_3$	524 [m+H] <sup>+</sup>	217-220	0,40 (D)
(cn)	-H		$C_{29}H_{33}N_5$ $O_4S$	560 [m-H] <sup>-</sup>	171-175	0,45 (D)

\*Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

(C): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 9:1

5 (D): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 19:1

(E): RP8 de fase reversa, acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético

= 1:1:0,01

Exemplos (co) a (cq)

Preparação dos compostos de partida:

10 (VI) 1-acetil-3-(1-etóxi-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

8,00 g de 1-acetil-6-metoxycarbonil-2-indolinona e 17,2 ml de ortoformiato de trietila são dissolvidos em 70 ml de anidrido acético e agitados durante 5,5 horas a 110°C. Após resfriar o resíduo é filtrado, lavado com éter e secado em vácuo a 100°C.

15 Produção: 8,80 g (89% de teoria)

R<sub>f</sub> valor: 0,35 (sílica-gel, éter de gasolina/cloreto de metileno/etilacetato = 5:4:1)

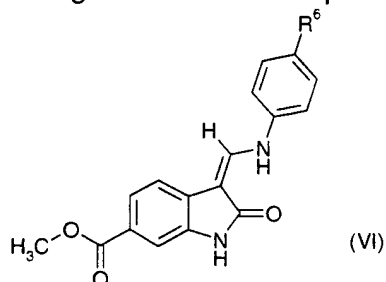
Ponto de fusão: 187-189°C

$C_{15}H_{15}NO_5$

20 Espectro de massa: m/z = 290 [m+H]<sup>+</sup>

Preparação dos compostos finais:

Os seguintes compostos da fórmula geral VI são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	R <sup>6</sup>	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R <sub>f</sub> valor*
(co)	-NMe-(CO)-CH <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	409 [m+H] <sup>+</sup>	250-255	0,40 (A)
(cp)	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	352 [m+H] <sup>+</sup>	234-238	0,35 (A)
(cq)		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	464 [m+H] <sup>+</sup>	203-207	0,45 (A)

5 \*Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

Exemplos (cr) a (cu)

Preparação dos compostos de partida:

(VII) 3-(1-hidróxi-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

10 5,00 g de 1-acetil-3-(1-etóxi-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida VI) são dissolvidos em 150 ml de metanol e 86,4 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados. A mistura é refluxada durante 8,5 horas. Após este tempo 86,4 ml de 1N de ácido clorídrico são adicionados. O resíduo é filtrado e secado a 90°C.

15 Produção: 2,50 g (71% de teoria)

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>

Espectro de massa: m/z = 206 [m+H]<sup>+</sup>

(VIII) 3-(1-hidróxi-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona

400 mg de 3-(1-hidróxi-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida VII), 689 mg de TBTU, 291 mg de HOBT e 1,35 ml de trietilamina são dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida. A 0°C 1,95 ml de uma solução de 2M de etilamina em THF são adicionados e a mistura é agitada durante mais 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/etanol/ácido acético (5:1:0.01) como eluente.

Produção: 160 mg (35% de teoria)

R<sub>f</sub> valor: 0,20 (sílica-gel, cloreto de metileno/etanol/ácido acético = 5:1:0,01)

Ponto de fusão: 146-150°C

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Espectro de massa: m/z = 233 [m+H]<sup>+</sup>

Preparação dos compostos finais:

(cr) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

160 mg de 3-(1-hidróxi-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona (material de partida VIII) e 543 mg de N-[(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil]-N-metil-p-fenilendiamina são dissolvidos em 3 ml de tetraidrofurano, 506 ml de trimetilsilimidazol são adicionados e a mistura é agitada durante 25 minutos a 170°C em um forno de microondas. Após resfriar o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de óxido de alumínio (atividade 2-3) com cloreto de metileno/etanol (19:1) como eluente. O resíduo é recristalizado de éter e secado em vácuo a 80°C.

Produção: 0,17 g (52% de teoria),

R<sub>f</sub> valor: 0,60 (óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

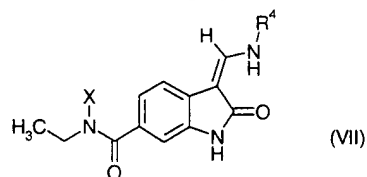
Ponto de fusão: 255-260°C

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Espectro de massa: m/z = 477 [m+H]<sup>+</sup>

Os seguintes compostos da fórmula geral VII são preparados analogamente ao composto acima (ct), seguindo-se os procedimentos des-

critos em WO 01/27081:



Exemplo	X	R <sup>4</sup>	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R <sub>f</sub> valor*
(cs)	-H		C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	422 [m+H] <sup>+</sup>	280-283	0,70 (A)
(ct)	-H		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	405 [m+H] <sup>+</sup>	245-248	0,80 (A)
(cu)	-H		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	450 [m+H] <sup>+</sup>	130	0,40 (B)

\*Solventes:

5 (A): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/etanol/amônia 5:2:0,01

Os tautômeros, estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes compostos são também contemplados dentro do escopo da presente invenção, e podem ser obtidos empregando-se os métodos descritos em WO 01/27081, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

Um composto particularmente preferido é o sal de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, descrito por exemplo em WO 04/13099, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

Os metabólitos do composto 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-

il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanossulfonato e as pró-drogas deste composto ou destes metabólitos obtidos por meio de, por exemplo, derivatização química ou não química da molécula inteira ou de um ou mais grupos químicos sobre a molécula, são também compostos contemplados dentro do significado da presente invenção. Neste caso, referência é feita a WO 04/13099, o qual descreve metabólitos e pró-drogas do composto 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanossulfonato.

10 A seguinte lista de compostos específicos é ilustrativa da presente invenção, sem constituir qualquer limitação de seu escopo:

(1) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(2) 3-Z-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

15 (3) 3-Z-[1-(4-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

(4) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

20 (5) 3-Z-[1-(4-iodo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(6) 3-Z-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

(7) 3-Z-[1-(4-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

25 (8) 3-Z-[1-(4-etóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(9) 3-Z-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30 (10) 3-Z-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(11) 3-Z-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (12) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (13) 3-Z-[1-(4-(isopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (14) 3-Z-[1-(4-(anilinometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (15) 3-Z-[1-(4-(propilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (16) 3-Z-[1-(4-(butilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (17) 3-Z-[1-(4-(isobutilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (18) 3-Z-[1-(4-(cicloexilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (19) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (20) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (21) 3-Z-[1-(4-((N-metil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (22) 3-Z-[1-(4-((N-isopropil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (23) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (24) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-isopropil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (25) 3-Z-[1-(4-(dipropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (26) 3-Z-[1-(4-(diisopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (27) 3-Z-[1-(4-((N-benzil-N-etil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (28) 3-Z-[1-(4-(dibenzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- (29) 3-Z-[1-(4-(3,6-diidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (30) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (31) 3-Z-[1-(4-(azepan-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- (32) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
10 etoxicarbonil-2-indolinona
- (33) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- (34) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (35) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (36) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (37) 3-Z-[1-(4-(acetilamino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
20 etoxicarbonil-2-indolinona
- (38) 3-Z-[1-(4-(2-amino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicar-  
bonil-2-indolinona
- (39) 3-Z-[1-(4-(2-metilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (40) 3-Z-[1-(4-(2-etilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- (41) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
30 etoxicarbonil-2-indolinona
- (43) 3-Z-[1-(4-(2-acetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
etoxicarbonil-2-indolinona

- (44) 3-Z-[1-(4-(3-amino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxi-carbonil-2-indolinona
- (45) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (46) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (47) 3-Z-[1-(4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (48) 3-Z-[1-(4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (49) 3-Z-[1-(4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (50) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (51) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (52) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (53) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (54) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (55) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (56) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (57) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (59) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona



- (60) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (62) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(aminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (64) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (65) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (66) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (68) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (70) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(morfolin-4-il)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (75) 3-Z-[1-(4-(N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (76) 3-Z-[1-(4-(N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (77) 3-Z-[1-(4-(N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (78) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (79) 3-Z-[1-(4-(N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (80) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (81) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (82) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (83) 3-Z-[1-(4-(N-((morfolin-4-il)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (84) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (85) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (86) 3-Z-[1-(4-(aminocarbonilmetil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (87) 3-Z-[1-(4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (88) 3-Z-[1-(4-(piridin-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (89) 3-Z-[1-(4-(piridina-3-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (90) 3-Z-[1-(4-(piridin-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (91) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-

6-etoxicarbonil-2-indolinona

(92) 3-Z-[1-(4-(N-etilcarbonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

5 (93) 3-Z-[1-(carbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(94) 3-Z-[1-(4-dimetilcarbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(95) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

10 (96) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(97) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

15 (98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-etilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

20 (101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

25 (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(105) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30 (106) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-etilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(107) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-

- indolinona  
 (108) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- indolinona  
 (109) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 linona  
 (110) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- indolinona  
 (111) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propionil)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (113) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butiril)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (114) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(2-dimetilamino-etilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (115) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(3-dimetilamino-propilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (116) 3-Z-[1-(4-((2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (117) 3-Z-[1-(4-((2-metóxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (118) 3-Z-[1-(4-((2-dimetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (119) 3-Z-[1-(4-((3-dimetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (120) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (121) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (122) 3-Z-[1-(4-((2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (123) 3-Z-[1-(4-((3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(124) 3-Z-[1-(4-((2-acetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(125) 3-Z-[1-(4-((3-acetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(126) 3-Z-[1-(4-((2-metilsulfonilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(127) 3-Z-[1-(4-((3-metilsulfonilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(128) 3-Z-[1-(4-(N-(N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(129) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-acetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilsulfonilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(132) 3-Z-[1-(4-(carboximetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(133) 3-Z-[1-(4-(etoxicarbonilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(134) 3-Z-[1-(4-(carbamoilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(135) 3-Z-[1-(4-(dimetilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(136) 3-Z-[1-(4-(metilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(137) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(138) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(139) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-

- acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (140) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (141) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (142) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (143) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (144) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (145) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (146) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (147) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (148) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (149) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (150) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (151) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (152) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dibromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (153) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (154) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (155) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metile-

no]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(156) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-acetilamino-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

5 (157) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-(metilsulfonilamino)-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(158) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-ciano-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(159) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-hidróxi-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

10 (160) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metóxi-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(161) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-(etoxicarbonil)-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

15 (162) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbóxi-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(163) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbamoil-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(164) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-cloro-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

20 (165) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-flúor-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(166) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-bromo-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

25 (167) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metil-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(168) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(169) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dibromo-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30 (170) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenilmetileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(171) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-

- amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (172) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazo-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (173) 3-Z-[1-(4-(N-(ftalimido-2-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-  
 5 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (174) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-  
 fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (175) 3-Z-[1-(4-(N-acetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anili-  
 no)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 10 (176) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonilaminometilcarbonil-N-metil-ami-  
 no)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (177) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-metoxietil)-N-metil-amino)-metilcarbo-  
 nil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (178) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino)-  
 15 metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 (179) 3-Z-[1-(4-(N-((di-(2-hidroxietyl)-amino)-metilcarbonil)-N-  
 metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (180) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 20 anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (181) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-etilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (182) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 25 (183) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona  
 (184) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-metileno]-6-etoxicar-  
 bonil-2-indolinona  
 (185) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-etilideno]-6-etoxicar-  
 30 bonil-2-indolinona  
 (186) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-propilideno]-6-  
 etoxicarbonil-2-indolinona



- (187) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (188) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (190) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (192) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (193) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (194) 3-Z-[1-(4-(N-aminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (195) 3-Z-[1-(4-(N-cianometil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (196) 3-Z-[1-(4-(2-(imidazol-4-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (198) 3-Z-[1-(4-cicloexilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (199) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (200) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (201) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (202) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (203) 3-Z-[1-(4-((4-hidróxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (204) 3-Z-[1-(4-((4-metóxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (205) 3-Z-[1-(4-benzil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-trifluoroacetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (207) 3-Z-[1-(4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (208) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (209) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (211) 3-Z-[1-(4-((3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isobutiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzoil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (217) 3-Z-[1-(4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (220) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (223) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-il)-metil)-anilino)-1-fenil-  
10 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (224) 3-Z-[1-(4-((3-hidròxi-pirrolidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (225) 3-Z-[1-(4-(cicloexilil-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (226) 3-Z-[1-(4-(cicloexil-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (227) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (228) 3-Z-[1-(4-(N-(n-hexil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-  
20 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(furan-2-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-metòxi-benzoil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(piridina-3-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(fenil-acetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (233) 3-Z-[1-(4-(imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicar-  
30 bonil-2-indolinona
- (234) 3-Z-[1-(4-(1-etil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (235) 3-Z-[1-(4-(1-benzil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isopropilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (237) 3-Z-[1-(4-(N-((4-benzil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (238) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-bromo-10 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (240) 3-Z-[1-(4-(5-metil-imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (243) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-20 metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (245) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (246) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-metoxietil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (247) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (248) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperidin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (249) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (250) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (251) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (252) 3-Z-[1-(4-(N-((4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (253) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (254) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (255) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (259) 3-Z-[1-(4-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (260) 3-Z-[1-(4-((di-(2-metóxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (261) 3-Z-[1-(4-((di-(2-hidróxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (262) 3-Z-[1-(4-((N-etoxicarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (263) 3-Z-[1-(4-(azetidín-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (264) 3-Z-[1-(4-(N-propil-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-metóxi-etóxi)-etil)-N-metil-amino)-metil)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(266) 3-Z-[1-(4-((N-(terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(267) 3-Z-[1-(4-((N-(metilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

5

(268) 3-Z-[1-(4-((N-(dimetilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(269) 3-Z-[1-(4-((N-propil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

10

(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

15

(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(274) 3-Z-[1-(4-((N-(dioxolan-2-il-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

20

(275) 3-Z-[1-(4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(276) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

25

(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30

(280) 3-Z-[1-(4-Ureidometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(281) 3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

etoxicarbonil-2-indolinona

(282) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-  
metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(283) 3-Z-[1-(4-(4-benzoil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
5 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-acetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-  
anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-metilsulfonilamino-propil)-N-metil-amino)-  
metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

10 (286) 3-Z-[1-(4-((N-carboximetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-  
fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(287) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolino-  
na

(288) 3-Z-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
15 indolinona

(289) 3-Z-[1-(4-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
indolinona

(290) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
indolinona

20 (291) 3-Z-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-  
2-indolinona

(292) 3-Z-[1-(4-iodo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
indolinona

(293) 3-Z-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-  
25 2-indolinona

(294) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbo-  
nil-2-indolinona

(295) 3-Z-[1-(4-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-  
2-indolinona

30 (296) 3-Z-[1-(4-etóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
indolinona

(297) 3-Z-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxi-

carbonil-2-indolinona

(298) 3-Z-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (299) 3-Z-[1-(4-(isopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(300) 3-Z-[1-(4-(anilinometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(301) 3-Z-[1-(4-(isobutilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (302) 3-Z-[1-(4-(cicloexilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(303) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (304) 3-Z-[1-(4-((N-metil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(305) 3-Z-[1-(4-((N-isopropil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(306) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (307) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-isopropil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(308) 3-Z-[1-(4-(dipropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (309) 3-Z-[1-(4-(diisopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(310) 3-Z-[1-(4-((N-benzil-N-etil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(311) 3-Z-[1-(4-(dibenzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (312) 3-Z-[1-(4-(3,6-diidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(313) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-



metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(314) 3-Z-[1-(4-(azepan-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(315) 3-Z-[1-(4-(2-amino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(316) 3-Z-[1-(4-(2-metilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(317) 3-Z-[1-(4-(2-etilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(318) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(319) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(320) 3-Z-[1-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(321) 3-Z-[1-(4-(2-acetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(322) 3-Z-[1-(4-(3-amino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(323) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(324) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(325) 3-Z-[1-(4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(326) 3-Z-[1-(4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(327) 3-Z-[1-(4-(N-dipropilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(328) 3-Z-[1-(4-(N-((N-etil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(329) 3-Z-[1-(4-(N-((N-etil-N-propil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-

- amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (330) 3-Z-[1-(4-(N-((N-metil-N-propil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (331) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-etil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (332) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-propil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (333) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-butil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (334) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (335) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (336) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (337) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (338) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(3-metilamino-propil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (339) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (340) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (341) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (342) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(aminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (343) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (344) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (345) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino)-anili-

- no)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(346) 3-Z-[1-(4-(N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(347) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
5 (348) 3-Z-[1-(4-(N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(349) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
10 (350) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(351) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-morfolin-1-il)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(352) 3-Z-[1-(4-(N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
15 (353) 3-Z-[1-(4-(N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(354) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
20 (355) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(356) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(357) 3-Z-[1-(4-(N-((morfolin-4-il)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
25 (358) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(359) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
30 (360) 3-Z-[1-(4-(aminocarbonilmetil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
(361) 3-Z-[1-(4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

metoxicarbonil-2-indolinona

(362) 3-Z-[1-(4-(piridin-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (363) 3-Z-[1-(4-(piridina-3-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(364) 3-Z-[1-(4((N-fenetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(365) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (366) 3-Z-[1-(4-(N-etilcarbonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(367) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (368) 3-Z-[1-(4-carboximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(369) 3-Z-[1-(4-carbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(370) 3-Z-[1-(4-dimetilcarbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (371) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(372) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (373) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(374) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(375) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-

- anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-  
 anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-  
 5 anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-  
 anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-  
 anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 10 (382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-  
 anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-  
 anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (384) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
 15 indolinona  
 (385) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 (386) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-  
 2-indolinona  
 20 (387) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-  
 2-indolinona  
 (388) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 (389) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-  
 25 indolinona  
 (390) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-propilideno]-6-metóxi-carbonil-2-  
 indolinona  
 (391) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 30 (392) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-metil-  
 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (393) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-tetraidro-benzo(d)azepin-3-il-metil)-

anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(394) 3-Z-[1-(4-((benzo(1,3)dioxol-5-il-metil)-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(395) 3-Z-[1-(4-(N-fenetil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(396) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-dimetóxi-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(397) 3-Z-[1-(4-(N-(4-cloro-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(398) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metilbenzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(399) 3-Z-[1-(4-(N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-bromo-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(401) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propionil)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(402) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butiril)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(403) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(2-dimetilamino-etilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(404) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(3-dimetilamino-propilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(405) 3-Z-[1-(4-((2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(406) 3-Z-[1-(4-((2-metóxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(407) 3-Z-[1-(4-((2-dimetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(408) 3-Z-[1-(4-((3-dimetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(409) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-amino-metil)-

- anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (410) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (411) 3-Z-[1-(4-((2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (412) 3-Z-[1-(4-((3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (413) 3-Z-[1-(4-((2-acetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (414) 3-Z-[1-(4-((3-acetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (415) 3-Z-[1-(4-((2-metilsulfonilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (416) 3-Z-[1-(4-((3-metilsulfonilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (417) 3-Z-[1-(4-(N-(N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (418) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (419) 3-Z-[1-(4-(N-(2-acetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (420) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilsulfonilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (421) 3-Z-[1-(4-(carboximetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (422) 3-Z-[1-(4-(etoxicarbonilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (423) 3-Z-[1-(4-(carbamoilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (424) 3-Z-[1-(4-(dimetilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (425) 3-Z-[1-(4-(metilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(426) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (427) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(428) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(429) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (430) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(431) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (432) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(433) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(434) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (435) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(436) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (437) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(438) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(439) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (440) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(441) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-



dibromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(442) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (443) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(444) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(445) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (446) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(447) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (448) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(449) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(450) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (451) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(452) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (453) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(454) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(455) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (456) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(457) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-

- metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (458) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-3,5-dibromo-anilino)-1-fenil-  
 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (459) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-  
 5 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (460) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 [(2-hidróxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (461) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 [(etoxicarbonil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 10 (462) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 [(carbóxi-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (463) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 [(carbamoil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (464) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 15 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-hidróxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (465) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(etoxicarbonil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (466) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(carbóxi-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 20 (467) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(carbamoil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (468) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-metóxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (469) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 25 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-dimetilamino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (470) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-(N-terc-butoxicarbonil-amino)-etóxi)-carbonil]-  
 2-indolinona  
 (471) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 30 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-amino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (472) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2,2,2-trifluoroetóxi)-carbonil]-2-indolinona

- (473) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (474) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazo-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (475) 3-Z-[1-(4-(N-(ftalimido-2-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (476) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (477) 3-Z-[1-(4-(N-acetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (478) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (479) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-metoxietil)-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (480) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (481) 3-Z-[1-(4-(N-((di-(2-hidroxietil)-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (482) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (483) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (484) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (485) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (486) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (487) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (488) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-etilideno]-6-metoxi-

carbonil-2-indolinona

(489) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-propilideno]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona

(490) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-butilideno]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona

5 carbonil-2-indolinona

(491) 3-Z-[1-(4-terc-butiloxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(492) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(494) 3-Z-[1-(4-(N-metil-acetilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (495) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(496) 3-Z-[1-(4-((N-(dioxolan-2-il-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(497) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

20 (498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-tetraidro-benzo(d)azepin-3-il-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(499) 3-Z-[1-(4-((benzo(1,3)dioxol-5-il-metil)-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

25 (500) 3-Z-[1-(4-(N-fenetil-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-dimetóxi-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-cloro-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

30 (503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-

- metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona  
 (505) 3-Z-[1-(4-(N-(4-bromo-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona  
 (506) 3-Z-[1-(4-((N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (507) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-amino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona  
 (508) 3-Z-[1-(4-((N-(3-metilsulfonilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (509) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (510) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-carbamoil-2-indolinona  
 (511) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 15 (512) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (513) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (514) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 20 (515) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (516) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 25 (517) 3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (518) 3-Z-[1-(4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato  
 (519) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 30 (520) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

- (521) 3-Z-[1-(3-(N-metil-N-etil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (522) 3-Z-[1-(3-(metilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 5 (523) 3-Z-[1-(3-hidroximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (524) 3-Z-[1-(4-(metoxicarbonilmetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (525) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 10 (526) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (527) 3-Z-[1-(3,4-dimetóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 15 (528) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (529) 3-Z-[1-(4-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (530) 3-Z-[1-(4-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 20 (531) 3-Z-[1-(4-N-metil-N-acetil-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (532) 3-Z-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 25 (533) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (534) 3-Z-[1-(4-benzilcarbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (535) 3-Z-[1-(cicloexil-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 30 (536) 3-Z-[1-(4-amino-cicloexil-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

- (537) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (538) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 5 (539) 3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (540) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (541) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 10 (542) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (543) 3-Z-[1-(3-cloro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 15 (544) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (545) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (546) 3-Z-[1-(4-metil-3-nitro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 20 (547) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (548) 3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 25 (549) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (550) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (551) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 30 (552) 3-Z-[1-(3-cloro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

- (553) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (554) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 5 (555) 3-Z-[1-(4-metil-3-nitro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (556) 3-Z-[1-(3-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (557) 3-Z-[1-(3-(dietilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 10 (558) 3-Z-[1-(3-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (559) 3-Z-[1-(3-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 15 (560) 3-Z-[1-(3-(butilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (561) 3-Z-[1-(3-(aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (562) 3-Z-[1-(3-(N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 20 (563) 3-Z-[1-(3-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (564) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (565) 3-Z-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona
- (566) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (567) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (568) 3-Z-[1-(4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona



- (569) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (570) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (571) 3-Z-[1-(4-terc-butiloxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (572) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (573) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-10 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (574) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (575) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (576) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (577) 3-Z-[1-(4-(N-metil-acetilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (578) 3-Z-[1-(4-(N-metil-metilsulfonilamino)-anilino)-1-fenil-20 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (579) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (580) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (581) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (582) 3-Z-[1-(4-(tetrazol-5-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (583) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-30 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (584) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (585) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (586) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-fenetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (587) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (588) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-etilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (589) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-N-etil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (590) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (591) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (592) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (593) 3-Z-[1-(4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (594) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (595) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (596) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (597) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (598) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (599) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (600) 3-Z-[1-(4-(N-metilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(601) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(602) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (603) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(604) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(605) 3-Z-[1-(4-(N-aminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (606) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(607) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (608) 3-Z-[1-(4-(N-cianometil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(609) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-etilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(610) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (611) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(612) 3-Z-[1-(4-(2-(imidazol-4-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (613) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(614) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(615) 3-Z-[1-(4-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (616) 3-Z-[1-(4-cicloexilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (617) 3-Z-[1-(4-(piridin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (618) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (619) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (620) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (621) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
10 metoxicarbonil-2-indolinona
- (622) 3-Z-[1-(4-((4-hidròxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (623) 3-Z-[1-(4-((4-metòxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (624) 3-Z-[1-(4-benzil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (625) 3-Z-[1-(4-(N-(3-trifluoroacetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (626) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-  
20 6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (627) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonil-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (628) 3-Z-[1-(4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (629) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (630) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (631) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-  
30 amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (632) 3-Z-[1-(4-((3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (633) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (634) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (635) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (636) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (637) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (638) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isobutiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (639) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzoil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (640) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (641) 3-Z-[1-(4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (642) 3-Z-[1-(4-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (643) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (644) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (645) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (646) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (647) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-etilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (648) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (649) 3-Z-[1-(4-((3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (650) 3-Z-[1-(4-(cicloexilil-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (651) 3-Z-[1-(4-(cicloexil-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (652) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (653) 3-Z-[1-(4-(N-(n-hexil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (654) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(furan-2-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (655) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-metóxi-benzoil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (656) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(piridina-3-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (657) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(fenil-acetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (658) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (659) 3-Z-[1-(4-(imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (660) 3-Z-[1-(4-(1-etil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (661) 3-Z-[1-(4-(1-benzil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (662) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isopropilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (663) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (664) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (665) 3-Z-[1-(4-(N-((4-benzil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (666) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (667) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (668) 3-Z-[1-(4-(5-metil-imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (669) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (670) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (671) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (672) 3-Z-[1-(4-(N-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (673) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (674) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-metoxietil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (675) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (676) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperidin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (677) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (678) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (679) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (680) 3-Z-[1-(4-(N-((4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (681) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (682) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (683) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (684) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (685) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (686) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (687) 3-Z-[1-(4-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (688) 3-Z-[1-(4-((di-(2-metóxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (689) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (690) 3-Z-[1-(4-((di-(2-hidróxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (691) 3-Z-[1-(4-((N-etoxicarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (692) 3-Z-[1-(4-(azetidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (693) 3-Z-[1-(4-(N-propil-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (694) 3-Z-[1-(4((N-(2-(2-metóxi-etóxi)-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (695) 3-Z-[1-(4-((N-(terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-N-metil-



- amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (696) 3-Z-[1-(4-((N-(metilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (697) 3-Z-[1-(4-((N-(dimetilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-  
 5 anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (698) 3-Z-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 (699) 3-Z-[1-(4-((N-propil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-  
 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 10 (700) 3-Z-[1-(4-((N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-  
 1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (701) 3-Z-[1-(4-((N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil)-  
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (702) 3-Z-[1-(4-((N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-  
 15 anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (703) 3-Z-[1-(4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-  
 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona  
 (704) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-  
 2-indolinona  
 20 (705) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 metoxicarbonil-2-indolinona  
 (706) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 metoxicarbonil-2-indolinona  
 (707) 3-Z-[1-(4-carboximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 25 etoxicarbonil-2-indolinona  
 (708) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-  
 indolinona  
 (709) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 metoxicarbonil-2-indolinona  
 30 (710) 3-Z-[1-(4-butilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-  
 metoxicarbonil-2-indolinona  
 (711) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

- etoxicarbonil-2-indolinona  
 (712) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 5 carbamoil-2-indolinona  
 (713) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (714) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (715) 3-Z-[1-(4-(N-propil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (716) 3-Z-[1-(4-((N-(3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (717) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (718) 3-Z-[1-(3-ciano-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (719) 3-Z-[1-(3-metóxi-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (720) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (721) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (722) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (723) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazol-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (724) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (725) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (726) 3-Z-[1-(4-(N-((1-metil-piperidin-4-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (727) 3-Z-[1-(2,3-dimetil-4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (728) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (729) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (730) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (731) 3-Z-[1-(4-(N-((3-dimetilamino-propil)-aminocarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (732) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (733) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (734) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (735) 3-Z-[1-(4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (736) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 20 (737) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (738) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 25 (739) 3-Z-[1-(4-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (740) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (741) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 30 (742) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-

indolinona

(743) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(744) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-

5 indolinona

(745) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(746) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (747) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(748) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(749) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

15 etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(750) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(751) 3-Z-[1-((1-metil-piperidin-4-il)-amino-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

20 (752) 3-Z-[1-(trans-4-dimetilamino-cicloexilamino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(753) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(754) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

25 (755) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(756) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

30 (757) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(758) 3-Z-[1-(3-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

- etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (759) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (760) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (761) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (762) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 10 (763) 3-Z-[1-(4-((2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (764) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (765) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (766) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (767) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 20 (768) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (769) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (770) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (771) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (772) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 30 (773) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (774) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

etilcarbamoil-2-indolinona

(775) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

5 (776) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(777) 3-Z-[1-(4-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(778) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

10 (779) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(780) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

15 (781) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(782) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(783) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-dietilcarbamoil-2-indolinona

20 (784) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(785) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

25 (786) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(787) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(788) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

30 (789) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(780) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-

metoxicarbonil-2-indolinona

(781) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (782) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(783) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(784) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

10 (785) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

bem como seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

15 Os compostos da fórmula geral I, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes são desse modo adequados para a prevenção ou tratamento de uma doença fibrótica específica selecionada do grupo consistindo em:

Fibrose e remodelagem de tecido de pulmão em doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite crônica, e enfisema;

20 A fibrose de pulmão e as doenças pulmonares com um componente fibrótico incluindo, porém não limitado a, fibrose pulmonar idiopática (IPF), pneumonia intersticial celular gigante (GIP), sarcoidose, fibrose cística, síndrome da angústia respiratória (ARDS), granulomatose, silicose, fibrose pulmonar induzida por droga (por exemplo, induzida por drogas tal como  
25 bleomicina, bis-cloronitrosouréia, ciclofosfamida, amiodarona, procainamida, penicilamina, ouro ou nitrofurantoína), silicose, asbestose, escleroderma sistêmico;

Fibrose e remodelagem em asma;

Fibrose em artrite reumatóide;

30 Cirrose hepática viralmente induzida, por exemplo hepatite C;

Fibrose induzida por radiação;

Restenose, pós-angioplastia;

Distúrbios renais incluindo glomerulonefrite crônica, fibrose renal em pacientes recebendo ciclosporina e fibrose renal devido à pressão sanguínea elevada;

5 Doenças da pele com um componente fibrótico incluindo, porém não limitado a, escleroderma, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico;

Formação de cicatriz excessiva

10 Em uma modalidade preferida de acordo com a presente invenção, os compostos da fórmula geral I, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes são especialmente adequados para a prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

#### ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os seguintes resultados experimentais ilustram a presente invenção sem representarem uma limitação de seu escopo.

Exemplo B1:

15 Nos seguintes experimentos do Exemplo B1, o Exemplo A denota o composto 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, o qual é o composto (m) da lista dos compostos preferidos.

20 (A) Efeito de um composto representativo sobre morfologia de pulmão após fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

Materiais e Métodos

O sulfato de bleomicina (Bleomycin HEXAL<sup>®</sup>) foi adquirido de uma farmácia local.

Administração de bleomicina e protocolos de tratamento

25 Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas alemãs para o bem-estar animal, realizados por pessoas certificadas para trabalharem com animais e aprovadas pelas autoridades responsáveis. Os ratos Wistar machos foram intratraquealmente injetados com sulfato de Bleomicina (10U/kg de peso corporal em 300µl de salina) ou salina sozinha  
30 (controle de salina) empregando-se um cateter (0,5 mm de diâmetro interno, 1,0 mm de diâmetro externo) através da passagem nasal, seguindo exposição ao isoflurano anestésico durante 5 minutos. No dia seguinte, os ratos



foram oralmente tratados com Exemplo A (composto (m)) ou salina suspensa em 1 ml de 0,1% de Natrosol. Os ratos de controle receberam 1 ml de Natrosol a 0,1% (controle de veículo).

Um total de 25 ratos foram investigados e foram agrupados e tratados como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Instilação intratraqueal	Nº de animais	Composto	Plano de tratamento
Bleomicina 10U /kg	10	Exemplo A (Composto (m))	Dias 1 - 21
Bleomicina 10U /kg	10	Apenas veículo	Dias 1 - 21
Solução Salina (300µl)	5	Apenas veículo	Dias 1 - 21

21 dias após a instilação de bleomicina, os ratos foram mortos com uma injeção intraperitoneal letal de Narcoren® (Pentobarbital Sodium, Rhone Merieux). Os pulmões foram em seguida removidos, manchados secos e a metade foi congelada em nitrogênio líquido e armazenada a -80°C. A outra metade foi fixada em 4% de formalina para histologia e inclusão de parafina subsequente.

#### Histologia

Os tecidos de pulmão fixos em 4% de formalina são inclusos em parafina e secções de 5 µm foram cortadas empregando-se um micrótomo (Leica SM200R) e colocados sobre lâminas revestidas de poli-L-lisina. As secções foram em seguida secadas sobre as lâminas (60°C 2 horas) e em seguida deixadas resfriar à temperatura ambiente. A deposição de colágeno foi avaliada empregando-se manchamento tricromo de Masson.

#### Resultados

A Figura 1A mostra o resultado obtido com o grupo controle, que

recebeu solução salina e o veículo em vez de bleomicina intratraquealmente.

Os ratos tratados intratraquealmente com bleomicina e o veículo desenvolveram fibrose pulmonar severa, como visto na Figura 1B. Os alvéolos foram largamente substituídos por fibroblastos e matriz extracelular e a estrutura de pulmão normal é quase destruída.

O tratamento diário dos ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do Exemplo A (composto (m)) mostrou uma consistente, quase completa reversão da fibrose de pulmão neste modelo. Um exemplo típico é mostrado na Figura 1C. Os alvéolos estão intactos e pouca ou nenhuma deposição de matriz extracelular ou infiltração de fibroblasto ocorreu. A estrutura normal de pulmão foi mantida, o que é evidenciado por uma comparação da Figura 1C com a Figura 1A.

(B) Efeito de um composto representativo sobre a expressão de genes marcadores fibróticos após a fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

#### Extrações de mRNA e síntese de cDNA

Uma parte do tecido de pulmão congelado dedicada à investigação da expressão de gene foi cortada em pequenos pedaços empregando-se uma lâmina de bisturi estéril. Aproximadamente 100 mg de tecido foram em seguida colocados em um tubo Eppendorf de 2 ml e 1,5 ml de Trizol (Invitrogen) foi adicionado. Uma conta de carbureto de tungstênio estéril (Qiagen) foi em seguida adicionada ao tubo e o tubo foi colocado em um despedaçador de tecido Retsch MM300 (Qiagen) em uma frequência de 30,0 Hz durante 8 minutos. Após este tempo, a conta foi removida e a amostra centrifugada a 12000 rpm durante 10 minutos para remover os resíduos de tecido. O RNA foi extraído empregando-se uma versão modificada do protocolo do fabricante fornecido com Trizol. Resumidamente, 0,3 ml de clorofórmio foi adicionado ao tubo e o tubo agitado vigorosamente e em seguida deixado incubar em temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que o tubo foi centrifugado durante 15 minutos a 12000 rpm a 4°C. A fase aquosa incolor superior foi em seguida coletada e adicionada a 750 µl de isopropanol. Esta foi em seguida agitada vigorosamente e armazenada a -80°C durante a noi-

te. As amostras foram em seguida incubadas em temperatura ambiente durante 15 minutos, após o que elas foram centrifugadas durante 40 minutos a 12000 rpm a 4°C. O sobrenadante foi em seguida removido e 500 µl de 70% de etanol foi adicionado para lavar o pélete, em seguida a amostra foi centrifugada durante 10 minutos a 12000 rpm a 4°C, esta etapa de lavagem foi repetida duas vezes, após o que o pélete foi deixado secar durante 10 – 15 minutos. Finalmente o pélete foi ressuspensão em 20 µl de água livre de Rnase e armazenado a –80°C. A concentração de cada amostra foi em seguida avaliada empregando-se um espectrofotômetro.

10                   Empregando-se o Superscript® III (Invitrogen, Paisley, UK) kit de síntese de primeiro filamento RT, 2 µg de cada amostra de mRNA foi transcrito invertido empregando-se uma versão modificada do protocolo do fabricante. Resumidamente, uma mistura de 2 µg de RNA; 1 µl de (50 ng/µl), 1µl de mistura de dNTP (10 mM) foi preparada para 10 µl com água tratada por  
15 DEPC e incubada a 65°C durante 5 minutos, após o que ela foi colocada sobre gelo durante 5 minutos. Após isto, a cada reação, 2 µl de tampão RT (10X), 4µl de MgCl<sub>2</sub> (25 mM), 2µl de DTT (0,1 M), 1µl de RNaseOUT® (40U/µl) e 1 µl de enzima SuperScript® III (200U/µl) foram adicionados e a  
20 mistura colocada em um ciclizador térmico (Applied Biosystems) sob as seguintes condições: 25° C durante 10 minutos, 50°C durante 50 minutos e 85°C durante 5 minutos, após o que 1 µl de RNase H foi adicionado e incubado a 37°C durante 20 minutos. O cDNA sintetizado foi diluído a 5ng/µl empregando-se a suposição que a reação RT completamente transcreveu todos do mRNA a cDNA e foi uma concentração de 100 ng/µl.

25                   Investigação da expressão de gene empregando-se PCR de tempo real

                  A expressão de gene foi investigada em cada uma das amostras empregando-se o sistema de detecção de seqüência Applied Biosystems 7700. Os iniciadores para o controle endógeno 18S e TGFb1 foram adquiridos como kits reagentes de ensaio pré-desenvolvidos, visto que os iniciadores e sondas (ver Tabela 2 abaixo) para pró-colágeno I e fibronectina foram  
30 projetados empregando-se PrimerExpress® (Applied Biosystems), garantindo que pelo menos um dos iniciadores ou sondas em cada grupo sobrepôs uma

junção íntron/éxon, desse modo eliminando-se a possibilidade de amplificar qualquer contaminação de DNA genômico na amostra de cDNA. Os PDARs adquiridos também amplificaram apenas o cDNA.

Tabela 2

Alvo		Seqüência
Fibronectina	Dianteira	5'-GAT GCC GAT CAG AAG TTT GGA-3'
	inversa	5'-TCG TTG GTC GTG CAG ATC TC-3'
	Sonda	5'-FAM-CTG CCC AAT GGC TGC CCA TGA-TAMRA-3'
Pró-colágeno I	Dianteira	5'-CAG ACT GGC AAC CTG AAG AAG TC-3'
	Inversa	5'-TCG CCC CTG AGC TCG AT-3'
	Sonda	5'-FAM-CTG CTC CTC CAG GGC TCC AAC GA-TAMRA3'

5 A PCR de tempo real foi realizada em reações de 25 µl, empregando-se 25 ng (5 µl) de cDNA por reação. Um kit de núcleo de PCR quantitativo foi adquirido (Eurogentec) e uma mistura mestre foi preparada como segue para 100 reações: 500 µl de tampão de reação 10X, 500 µl de MgCl<sub>2</sub> (50 mM), 200 µl de solução de mistura de dNTP (5 mM), 25 µl de enzima Goldstar quente, 75 µl de 18S PDAR, 22,5 µl de iniciador dianteiro, 22,5 µl de iniciador inverso, 15 µl de sonda e 640 µl de água tratada por DEPC. 20 µl desta mistura mestre foi em seguida adicionado a 25 ng (5 µl) de cDNA alvo. Cada análise foi realizada em triplicata.

15 A fim de quantificar a expressão de gene, uma curva padrão foi construída para cada grupo iniciador e foi incluída em cada placa. Os padrões foram preparados de uma mistura de todos cDNA's sob investigação; esta mistura de cDNA's foi serialmente diluída 10, 20, 50, 100, 100 vezes. Uma curva padrão foi construída do C<sub>T</sub> obtido (Ciclo em que a amplificação alcança um grupo limiar) contra o LOG<sub>10</sub> do fator de diluição. As curvas fo-

ram desenhadas para o gene alvo e o controle endógeno de 18S rRNA. O valor de  $C_T$  para ambos os alvos para cada uma das amostras foram em seguida convertidos em uma diluição dupla empregando-se a curva padrão e o valor de gene alvo foi normalizado ao valor de gene de 18S.

## 5 Estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando-se o *software* GraphPad Prism V 4.02. As comparações foram feitas empregando-se um teste T não paramétrico (Mann-Whitney U test) e um valor significativo foi considerado ser  $p \leq 0,05$ .

## 10 Resultados

Os resultados são mostrados nas Figuras 2 (pró-colágeno I) e 3 (fibronectina). Cada ponto de dados representa RNA isolado do pulmão de um único rato.

A administração intratraqueal de bleomicina e o subsequente tratamento apenas com o veículo mostrou grandes aumentos na expressão de gene de fibronectina e pró-colágeno I no pulmão, como visto nas Figuras 2 e 3, compatível com a fibrose de pulmão histologicamente evidente vista na Figura 1B.

O tratamento diário dos ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do Exemplo A (composto (m)) mostrou uma inibição significativa ( $p \leq 0,0001$ ) da expressão de genes marcadores fibróticos neste modelo, como visto nas Figuras 2 e 3.

Este experimento desse modo demonstra que a expressão de marcadores fibróticos, e portanto a deposição de matriz extracelular, pode ser dramaticamente reduzida pelo tratamento com o Exemplo A (composto (m)).

### Exemplo B2:

Nos seguintes experimentos do Exemplo B2, o composto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, que é o composto (u) da lista dos compostos preferidos, foi empregado.

Todos os métodos empregados são os mesmos como os méto-

dos descritos nos experimentos do Exemplo B1, entretanto, empregando-se o composto (u) no lugar do composto (m).

(A) Efeito de um composto representativo sobre a morfologia de pulmão após fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

5 As amostras foram preparadas de ratos tratados como delineado na Tabela 1 acima do Exemplo B1 experimental (A).

#### Resultados

A Figura 4A mostra o resultado obtido com o grupo controle, que recebeu solução salina e o veículo em vez de bleomicina intratraquealmente.

10 Os ratos tratados intratraquealmente com bleomicina e o veículo desenvolveram fibrose pulmonar severa, como visto na Figura 4B. Os alvéolos foram largamente substituídos por fibroblastos e matriz extracelular e a estrutura normal de pulmão está quase destruída.

O tratamento diário de ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do composto (u) mostrou uma consistente, reversão quase completa da fibrose pulmonar neste modelo. Um exemplo típico é mostrado na Figura 4C. Os alvéolos estão intactos e pouca ou nenhuma deposição de matriz extracelular ou infiltração de fibroblasto ocorreu. A estrutura normal de pulmão foi mantida, o que é evidenciado por uma comparação da Figura 4C com a Figura 4A.

(B) Efeito de um composto representativo sobre a expressão de genes marcadores fibróticos após a fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

O experimento foi realizado empregando-se os métodos como delineado acima para o Exemplo B1 (B).

Os resultados são mostrados na Figura 5 (pró-colágeno I) e na Figura 6 (TGFB). Cada ponto de dados representa RNA isolado do pulmão de um único rato.

A administração intratraqueal de bleomicina e o subsequente tratamento apenas com o veículo mostrou grandes aumentos na expressão de gene de pró-colágeno I e TGFB no pulmão, como visto nas Figuras 5 e 6, compatível com a fibrose de pulmão histologicamente evidente vista na Figu-

ra 1B.

O tratamento diário de ratos tratados por bleomicina com 50 mg/kg (composto (u) mostrou uma significativa ( $p \leq 0,0001$ ) inibição da expressão de genes de marcadores fibróticos neste modelo, como visto nas

5 Figuras 5 e 6.

Este experimento também demonstra que a expressão dos marcadores fibróticos, e portanto a deposição de matriz extracelular, pode ser dramaticamente reduzida pelo tratamento com outro composto representativo desta invenção, isto é o composto (u).

10 Em razão de suas propriedades biológicas, os compostos de acordo com a invenção podem ser empregados em monoterapia ou em conjunto com outros compostos farmacologicamente ativos. Tais compostos farmacologicamente ativos podem ser os compostos que são, por exemplo, também farmacologicamente ativos no tratamento de fibrose. Tais compos-

15 tos farmacologicamente ativos podem também ser substâncias com uma atividade antiinflamatória, secretolítica e/ou broncolítica.

Em uma modalidade preferida de acordo com a presente invenção, tais compostos farmacologicamente ativos são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em agentes anticolinérgicos, miméticos de beta-

20 2, esteróides, inibidores de PDE-IV, inibidores de p38 MAP cinase, antagonistas de NK<sub>1</sub>, antagonistas de LTD<sub>4</sub>, inibidores de EGFR e antagonistas de endotelina.

Os agentes anticolinérgicos podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo nos sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de

25 flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio e sais de tróspio.

Os miméticos de Beta-2 podem preferivelmente ser selecionados dos miméticos de beta-2 descritos, por exemplo, em US 4.460.581, que é incorporado aqui por referência.

Os inibidores de PDE-IV podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropilmeto-

30

xibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureído]benzil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexano-1-carbônico], 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

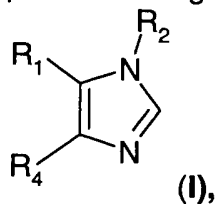
Os esteróides podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolid, beclometasona, triamcinolona, budesonid, fluticasona, mometasona, ciclesonid, rofleponid, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluór-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbotionico, e (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il)éster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluór-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotionico. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

Os inibidores de p38 MAP cinase podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em inibidores de p38 cinase que são descritos, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos n<sup>os</sup> 5.716.972,



5.686.455, 5.656.644, 5.593.992, 5.593.991, 5.663.334, 5.670.527, 5.559.137, 5.658.903, 5.739.143, 5.756.499, 6.277.989, 6.340.685, e 5.716.955 e pedidos de PCT WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, 5 WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25619, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07966, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, 10 WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/03837, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, 15 WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/06563, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO 00/35911, WO 00/39116, 20 WO 00/43384, WO 00/41698, WO 00/69848, WO 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO 01/05746, WO 01/05749, 25 WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO 01/00208, WO 01/42241, WO 01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/36403, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833, e JP 2000 86657 cujas descrições são todas incorporadas aqui por referência em sua totalidade. De interesse particular para as combi- 30 nações de acordo com a invenção são aqueles inibidores de p38 descritos em US 6.277.989, US 6.340.685, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO 00/10563, WO

00/25791, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO 99/64400, WO 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139, e WO 01/36403. Em  
 5 uma modalidade preferida o inibidor de p38 cinase é selecionado dos compostos da seguinte fórmula (I) como descrito na WO 99/01131



em que

$R_1$  é anel de 4-piridila, pirimidinila, 4-piridazinila, 1,2,4-triazin-5-  
 10 ila, quinolila, isoquinolinila, ou quinazolin-4-ila, cujo anel é substituído com  $Y$ -  
 $R_a$  e opcionalmente com um substituinte adicional independente selecionado  
 de  $C_{1-4}$  alquila, halogênio, hidroxila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  aquiltio,  $C_{1-4}$  alquilsulfini-  
 la,  $CH_2OR_{12}$ , amino, amino substituído por mono e di-  $C_{1-6}$  alquila, um anel  
 15 de N-heterociclila, o qual anel possui de 5 a 7 membros e opcionalmente  
 contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou  $NR_{15}$ ,  
 $N(R_{10})C(O)R_b$  ou  $NHR_a$ ;

$Y$  é oxigênio ou enxofre;

$R_4$  é fenila, naft-1-ila ou naftila, ou uma heteroarila, que é opcio-  
 20 nalmente substituída por um ou dois substituintes, cada um dos quais é in-  
 dependentemente selecionado, e que, para um substituinte de 4-fenila,  
 4naft-1-ila, 5-naft-2-ila ou 6-naft-2-ila, é halogênio, ciano, nitro,  $C(Z)NR_7R_{17}$ ,  
 $C(Z)OR_{16}$ ,  $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ ,  $SR_5$ ,  $SOR_5$ ,  $OR_{12}$ , halo-substituído- $C_{1-4}$  alquila,  
 $C_{1-4}$  alquila,  $ZC(Z)R_{12}$ ,  $NR_{10}C(Z)R_{16}$ , ou  $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$  e que, para ou-  
 25 tras posições de substituição, é halogênio, ciano,  $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ,  $C(Z)OR_3$ ,  
 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ ,  $S(O)_mR_3$ ,  $OR_3$ , halo-substituído- $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alquila,  
 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ ,  $NR_{10}S(O)_mR_8$ ,  $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ ,  $ZC(Z)R_3$  ou  
 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ ;

$Z$  é oxigênio ou enxofre;

$n$  é um número inteiro tendo um valor de 1 a 10;

30  $m$  é 0, ou número inteiro 1 ou 2;

$m'$  é um número inteiro tendo um valor de 1 ou 2;

$m''$  é 0, ou um número inteiro tendo um valor de 1 a 5;

$v$  é 0, ou um número inteiro tendo um valor de 1 a 2;

$R_2$  é  $-C(H)(A)(R_{22})$ ;

5             $A$  é arila opcionalmente substituída, heterociclila, ou anel de heteroarila, ou  $A$  é  $C_{1-10}$  alquila substituída;

$R_{22}$  é  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituída;

10             $R_a$  é arila, aril $C_{1-6}$  alquila, heterocíclico, heterociclil $C_{1-6}$  alquila, heteroarila, heteroaril $C_{1-6}$  alquila, onde cada uma destas porções pode ser opcionalmente substituída;

$R_b$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, aril  $C_{1-4}$  alquila, heteroarila, heteroaril $C_{1-4}$  alquila, heterociclila, ou heterociclil $C_{1-4}$  alquila, onde cada uma destas porções pode ser opcionalmente substituída;

$R_3$  é heterociclila, heterociclil  $C_{1-10}$  alquila ou  $R_8$ ;

15             $R_5$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{2-4}$  alquenila,  $C_{2-4}$  alquinila ou  $NR_7R_{17}$ , excluindo as porções  $SR_5$  sendo  $SNR_7R_{17}$  e  $SOR_5$  sendo  $SOH$ ;

$R_6$  é hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, aril  $C_{1-4}$  alquila, heteroarila, heteroaril  $C_{1-4}$  alquila, heterociclila, arila, ou  $C_{1-10}$  alcanóila;

20             $R_7$  e  $R_{17}$  são, cada qual independentemente, selecionadas de hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila ou  $R_7$  e  $R_{17}$  junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou  $NR_{15}$ ;

25             $R_8$  é  $C_{1-10}$  alquila, halo-substituído  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila,  $C_{3-7}$  cicloalquila,  $C_{5-7}$  cicloalquenila, arila, aril  $C_{1-10}$  alquila, heteroarila, heteroaril  $C_{1-10}$  alquila,  $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ ,  $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ ,  $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ ,  $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ ; onde arila, arilalquila, heteroarila, heteroaril alquila pode ser opcionalmente substituída;

30             $R_9$  é hidrogênio,  $C(Z)R_{11}$  ou opcionalmente substituída  $C_{1-10}$  alquila,  $S(O)_2R_{18}$ , arila opcionalmente substituída ou aril  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída;

$R_{10}$  e  $R_{20}$  são, cada qual independentemente, selecionados de hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila;

$R_{11}$  é hidrogênio,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila, heterociclila, heterociclil  $C_{1-10}$  alquila, arila, aril $C_{1-10}$  alquila, heteroarila ou heteroaril  $C_{1-10}$  alquila, onde estas porções podem ser opcionalmente substituídas;

$R_{12}$  é hidrogênio ou  $R_{16}$ ;

$R_{13}$  e  $R_{14}$  são cada qual independentemente, selecionados de hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída

arila opcionalmente substituída ou aril $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída, ou junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou  $NR_9$ ;

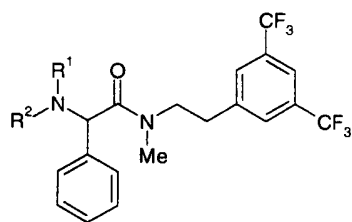
$R_{15}$  é  $R_{10}$  ou  $C(Z)-C_{1-4}$  alquila;

$R_{16}$  é  $C_{1-4}$  alquila, halo-substituído- $C_{1-4}$  alquila, ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$R_{18}$  é  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila, heterociclila, arila, aril $_{1-10}$  alquila, heterociclila, heterociclil-  $C_{1-10}$ alquila, heteroarila ou heteroaril $_{1-10}$  alquila;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

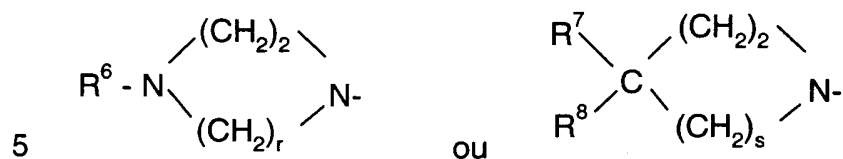
Os antagonistas de  $NK_1$  podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em N-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-2-{4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (BIIF 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968 (Saredutant), SR 140333 (cloreto/besilato de Nalpitântio), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171 e os derivados de arilglicina amida da fórmula geral (VIII)



(VIII)

em que

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> junto com o átomo N eles são ligados para formar um anel da fórmula



em que r e s independentemente representam o número 2 ou 3;

R<sup>6</sup> denota H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alquenila, propinila, hidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, metoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilamino, monofluor- até perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquila, N-metilpiperidinila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou pirazinila,

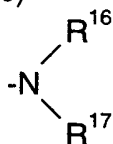
10

R<sup>7</sup> denota qualquer um dos gruposfinidos sob (a) a (d):

(a) hidróxi

(b) 4-piperidinopiperidila,

15 (c)



em que R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> independentemente denotam

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, hidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, dihidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcóxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, fenil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila ou di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, e

20

R<sup>8</sup> denota H,

opcionalmente na forma de enantiômeros, misturas de enantiômeros ou os racematos.

Os compostos da fórmula (VIII) mencionados anteriormente são descritos em WO 96/32386, WO 97/32865 e WO 02/32865. A descrição des-

25

tes pedidos de patente internacional é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Os antagonistas de LTD4 podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em montelukast, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidróxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-aceato, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acetato, pranlukast, zafirlukast, [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acetato, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 e L-733321. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

Os inibidores de EGFR podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofurano-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-

(2-metóxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((*R*)-tetraidrofurano-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(*R*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(*S*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etóxi-quinolina, 4-{{3-clor-4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]amino}-6-(5-{{(2-metansulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(*R*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-6-[(*S*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-

- piperidin-1-il]-etóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-
- 5 metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-
- 10 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-7-hidróxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-
- 15 4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilamino-etóxi)-
- 20 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metansulfonilamino-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
- 25 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazo-
- 30 lina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-



metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína,

5 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína,

10 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína,

15 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína,

20 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metóxi-acetil)-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína,

25 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(2-

30

metoxietil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF e Mab ICR-62. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos. Estes compostos são descritos na técnica anterior, por exemplo, em WO 96/30347, WO 97/02266, WO 99/35146, WO 00/31048, WO 00/78735, WO 01/34574, WO 01/61816, WO 01/77104, WO02/18351, WO 02/18372, WO 02/18373, WO 02/18376, WO 02/50043, WO 03/082290, Cancer Research 2004, 64:11 (3958-3965), Am J Health-Syst Pharm 2000, 57(15), 2063-2076, Clinical Therapeutics 1999, 21(2), 309-318, WO 98/50433, e WO 95/20045.

Os antagonistas de endotelina podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em tezosentan, bosentan, enrasentan, sixtasentan, T-0201, BMS-193884, K-8794, PD-156123, PD-156707, PD-160874, PD-180988, S-0139 e ZD-1611. Qualquer referência aos antagonistas de endotelina dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência aos sais, preferivelmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, ou derivados que podem ser formados dos antagonistas de endotelina.

Estas combinações podem ser administradas simultânea ou sequencialmente.

Para o emprego farmacêutico, os compostos de acordo com a invenção são preferivelmente empregados para vertebrados de sangue quente, particularmente seres humanos, em doses de 0,0001-100 mg/kg de peso corporal.

Estes compostos podem ser administrados sozinhos ou em conjunto com outras substâncias ativas por via intravenosa, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal ou intranasal, por inalação, ou transdermicamente ou oralmente, embora as formulações de aerossol sejam particularmente adequadas para inalação.

Para administração eles são formulados com um ou mais veículos sólidos, semisólidos ou líquidos convencionais inertes, por exemplo, com amido, diferentes tipos de celulose, lactose, manitol, sorbitol, glicose, fosfato de cálcio, gordura resistente, álcoois graxos, glicerol, triglicerídeos de cadeia média e ésteres relacionados, polietileno glicol, óleos de peculiaridade refinada, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/polietileno glicol, propileno glicol, e/ou excipientes funcionais, por exemplo, com polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, glicolato de amido de sódio, dióxido de silício, polisorbatos, poloxâmeros, geluciras, estearato de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, ou misturas adequadas destes em preparações galênicas convencionais tais como comprimidos revestidos ou comuns, cápsulas, pós, soluções injetáveis, ampolas, suspensões, soluções, *sprays* ou supositórios.

Os seguintes exemplos de formulações ilustram a presente invenção sem representarem uma limitação de seu escopo.

Exemplo F1: Comprimido revestido contendo 75 mg de substância ativa

#### Composição

núcleo de comprimido contém:

30	substância ativa	75,0 mg
	fosfato de cálcio	131,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg

carboximetilcelulose de sódio	10,0 mg
dióxido de silício	2,5 mg
estearato de magnésio	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

5                   Preparação (compressão direta)

A substância ativa é misturada com todos os componentes, peneirados e comprimidos em uma máquina de preparação de comprimido para formar os comprimidos na forma desejada.

Peso do núcleo: 230 mg

10                  Aparência do núcleo: 9 mm, biconvexo

Os núcleos dos comprimidos desse modo produzidos são revestidos com uma película consistindo essencialmente em hidroxipropilmetilcelulose.

Peso do comprimido revestido: 240 mg.

15                  Exemplo F2: Comprimido contendo 100 mg de substância ativa

Composição

comprimido contém:

substância ativa	100,0 mg
lactose	80,0 mg
20 amido de milho	34,0 mg
hidroxipropilmetilcelulose	4,0 mg
estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	20,0 mg

Preparação (granulação úmida)

25                  A substância ativa, lactose e amido são misturados juntos e uniformemente umedecidos com uma solução aquosa do hidroxipropilmetilcelulose. Após a composição úmida ser peneirada (2,0 mm de tamanho de malha) e secada em uma secadora tipo prateleira a 50°C ela é peneirada novamente (1,5 mm de tamanho de malha) e o lubrificante é adicionado. A mistura acabada é comprimida para formar os comprimidos.

Peso do comprimido: 220 mg

Aparência do comprimido: 10 mm, de face chata com borda

oblíqua e incisura aberta em uma lateral.

Exemplo F3: Comprimido contendo 150 mg de substância ativa

#### Composição

1 comprimido contém:

5	substância ativa	150,0 mg
	lactose	85,0 mg
	celulose microcristalina	0,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	dióxido de silício	10,0 mg
10	estearato de magnésio	<u>5,0 mg</u>
		300,0 mg

#### Preparação (granulação seca)

A substância ativa misturada com lactose, polivinilpirrolidona, e as partes da celulose microcristalina, estearato de magnésio é compactada, por exemplo, em um compactador de rolo. As fitas são partidas em grânulos finos através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,8 mm. Após o subsequente peneiramento através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,5 mm e mistura com os componentes remanescentes, os comprimidos são prensados a partir da mistura.

20 Peso do comprimido: 300 mg

Aparência do comprimido: 10 mm, chato

Exemplo F4: cápsula de gelatina dura contendo 150 mg de substância ativa

#### Composição

1 cápsula contém:

25	substância ativa	150,0 mg
	lactose	85,0 mg
	celulose microcristalina	40,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	dióxido de silício	10,0 mg
30	estearato de magnésio	<u>5,0 mg</u>
		300,0 mg

#### Preparação

A substância ativa misturada com lactose, polivinilpirrolidona, e as partes da celulose microcristalina, estearato de magnésio são compactadas, por exemplo, em um compactador de rolo. As fitas são partidas em grânulos finos através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,8 mm.

- 5 Após subsequente peneiramento através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,5 mm e mistura com os componentes remanescentes, a mistura acabada é comprimida em cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.

Recheio da cápsula: aproximadamente 300 mg

Casca da cápsula: cápsula de gelatina dura de tamanho 1.

- 10 Exemplo F5: Supositório contendo 150 mg de substância ativa

1 supositório contém:

substância ativa 150,0 mg

polietilenoglicol 1500 800,0 mg

polietilenoglicol 6000 850,0 mg

- 15 Óleo de rícino hidrogenado de polioxila 40 200,0 mg

2.000,0 mg

Preparação

Após a massa de supositório ser fundida, a substância ativa é homogeneamente distribuída nela e o fundido é derramado em formas resfriadas.

20

Exemplo F6: Suspensão contendo 50 mg de substância ativa

100 ml de suspensão contém

substância ativa 1,00 g

carboximetilcelulose sódica 0,10 g

- 25 p-hidroxibenzoato de metila 0,05 g

p-hidroxibenzoato de propila 0,01 g

glicose 10,00 g

glicerol 5,00 g

70% de solução de sorbitol 20,00 g

- 30 aromatizante 0,30 g

água destilada ad 100 ml

Preparação

A água destilada é aquecida a 70°C. Os p-hidroxibenzoatos de metila e propila juntamente com o glicerol e sal de sódio de carboximetilcelulose são dissolvidos nela com agitação. A solução é resfriada à temperatura ambiente e a substância ativa é adicionada e homogeneamente dispersa nela com agitação. Após o açúcar, a solução de sorbitol e o aromatizante serem adicionados e dissolvidos, a suspensão é retirada com agitação para eliminar o ar.

Desse modo, 5 ml de suspensão contém 50 mg de substância ativa.

10 Exemplo F7: Ampola contendo 10 mg de substância ativa

Composição

substância ativa	10,0 mg
ácido clorídrico a 0,01 N	q.s.
água duplamente destilada	ad 2,0 ml

15 Preparação

A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl a 0,01 N, isotônico preparado com cloreto de sódio, estéril filtrado e transferido em uma ampola de 2 ml.

Exemplo F8: Ampola contendo 50 mg de substância ativa

20 Composição

substância ativa	50,0 mg
ácido clorídrico a 0,01 N	q.s.
água duplamente destilada	ad 10,0 ml

Preparação

25 A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl a 0,01 N, isotônico preparado com cloreto de sódio, estéril filtrado e transferido em uma ampola de 10 ml.

Exemplo F9: Cápsula para inalação em pó contendo 5 mg de substância ativa

30 1 cápsula contém

substância ativa	5,0 mg
lactose para inalação	<u>15,0 mg</u>

20,0 mg

## Preparação

A substância ativa é misturada com lactose para inalação. A mistura é comprimida em cápsulas em uma máquina de preparação de cápsula (peso da cápsula vazia aproximadamente 50 mg).

Peso da cápsula: 70,0 mg

Tamanho da cápsula = tamanho 3

Exemplo F10: Solução para inalação para um nebulizador portátil contendo 2,5 mg de substância ativa

10 1 *spray* contém

substância ativa 2,500 mg

cloreto de benzalcônio 0,001 mg

ácido clorídrico a 1N q.s.

etanol/água (50/50) ad 15,000 mg

15 Preparação

A substância ativa e o cloreto de benzalcônio são dissolvidos em etanol/água (50/50). O pH da solução é ajustado com ácido clorídrico a 1N. A solução resultante é filtrada e transferida em recipientes adequados para o emprego em nebulizadores portáteis (cartuchos).

20 Conteúdo do recipiente: 4,5 g



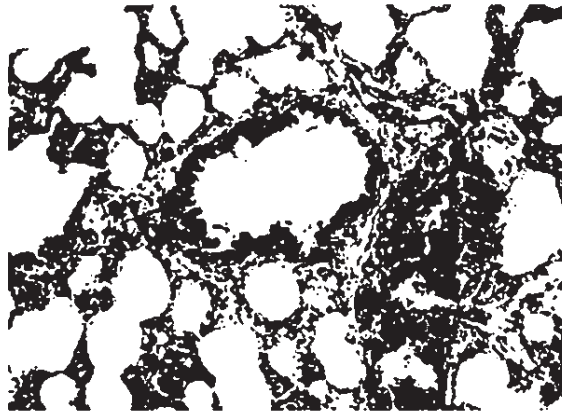
## REIVINDICAÇÕES

1. Emprego de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, ou o tautômero, o diaestereômero, o enantiômero, as misturas  
5 desta ou um sal desta, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica utilizável na prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

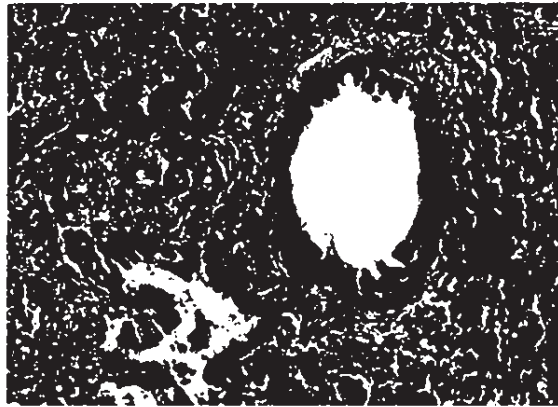
2. Emprego de um sal de monoetanossulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-  
10 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica utilizável na prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

FIG 1

A



B



C

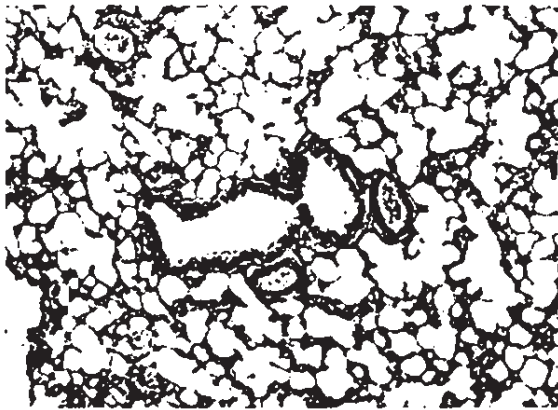


FIG 2

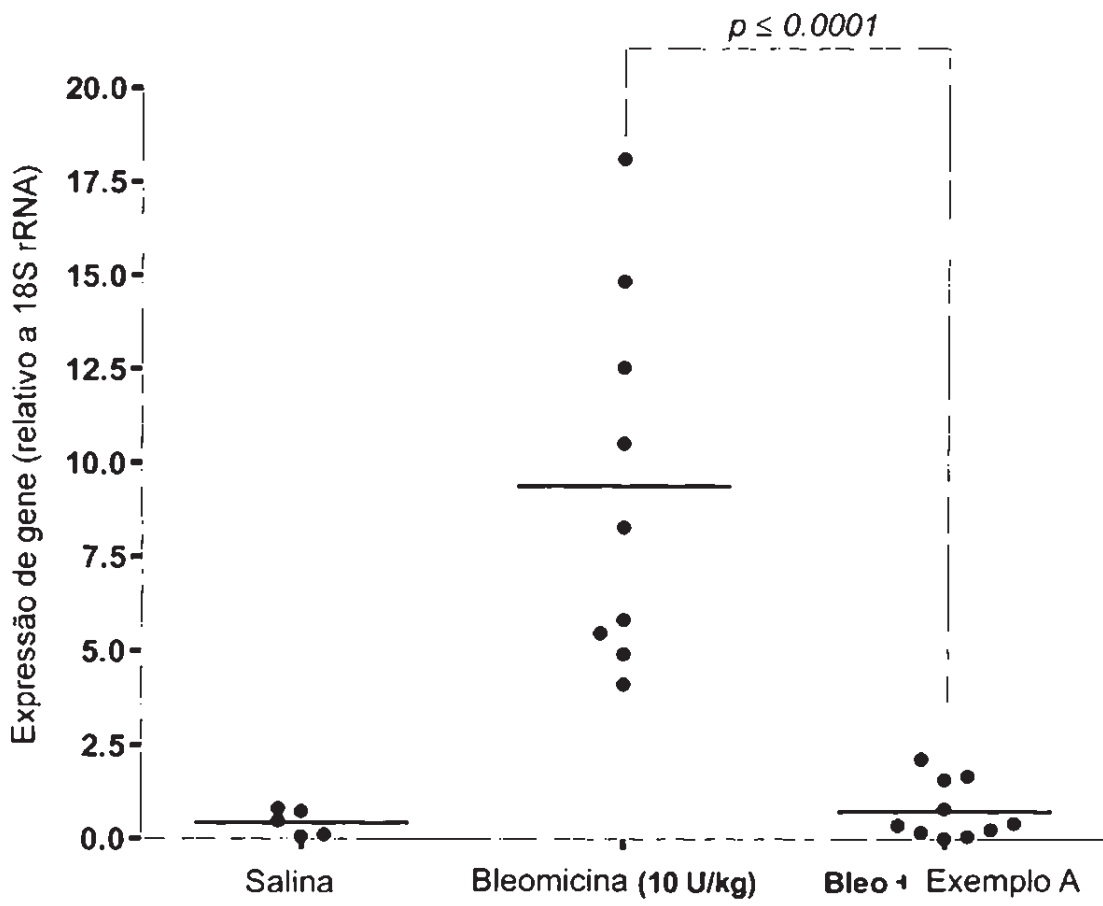


FIG 3

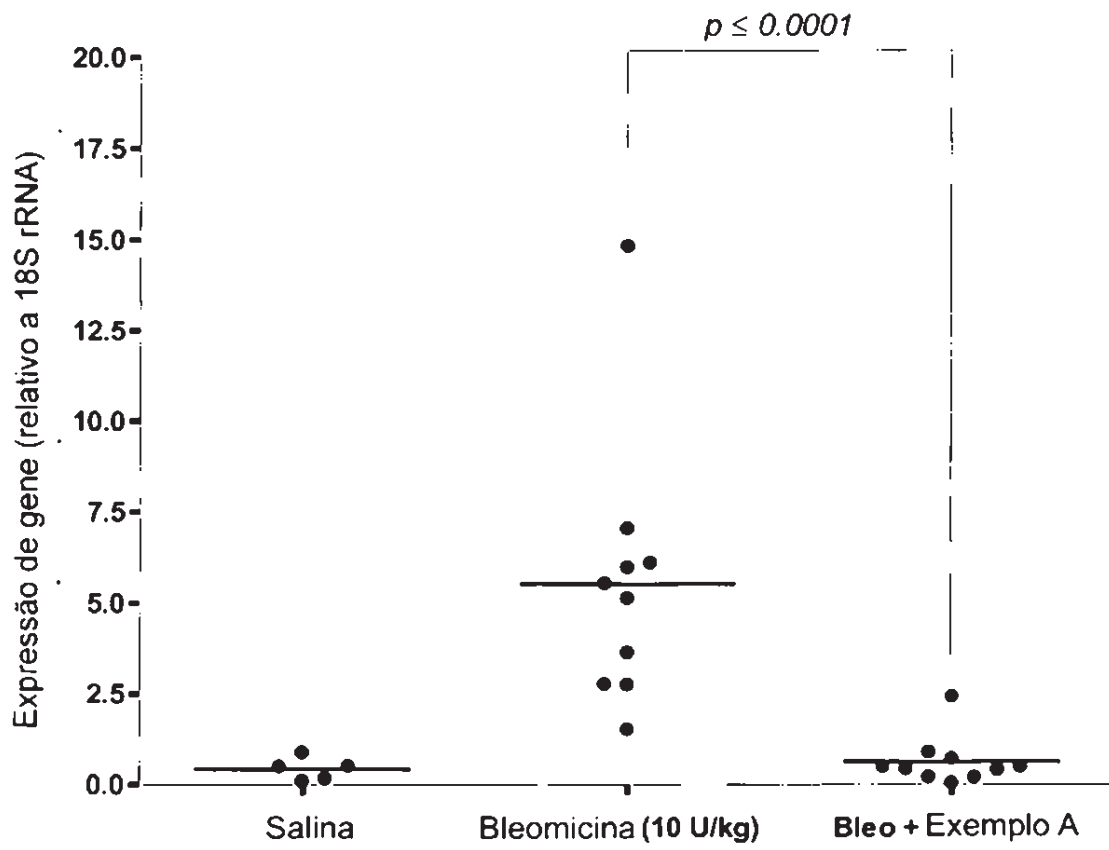


FIG 4

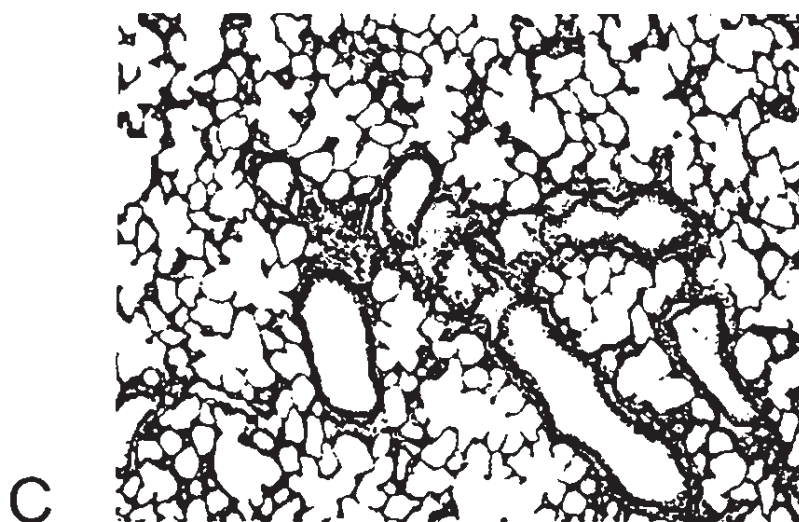
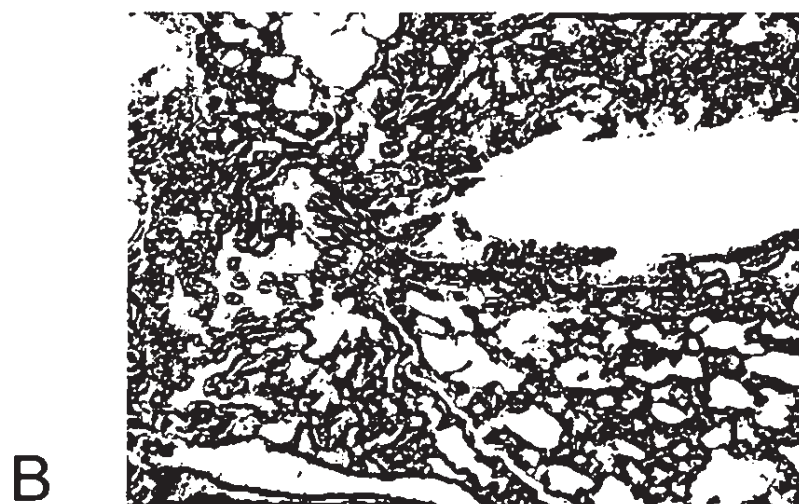
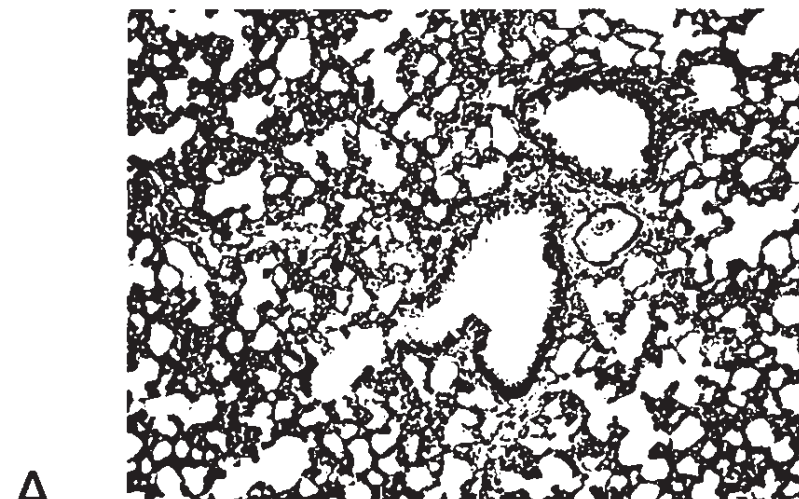


FIG 5

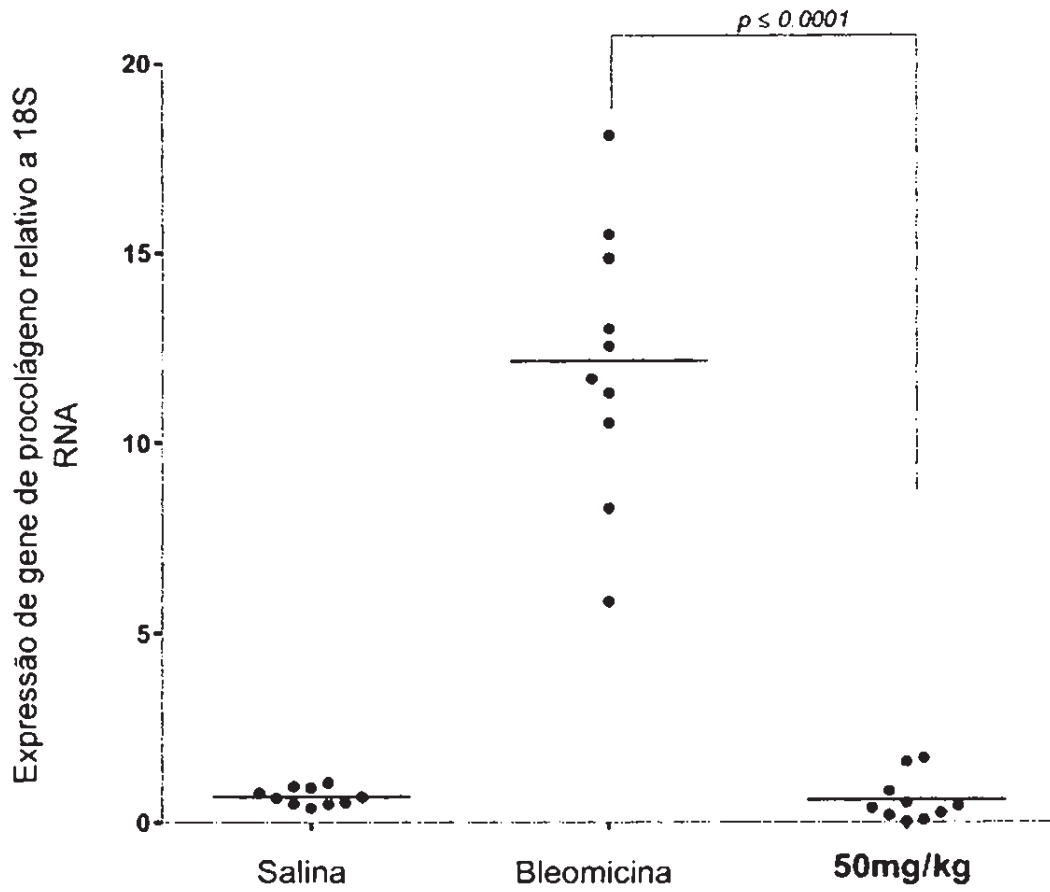
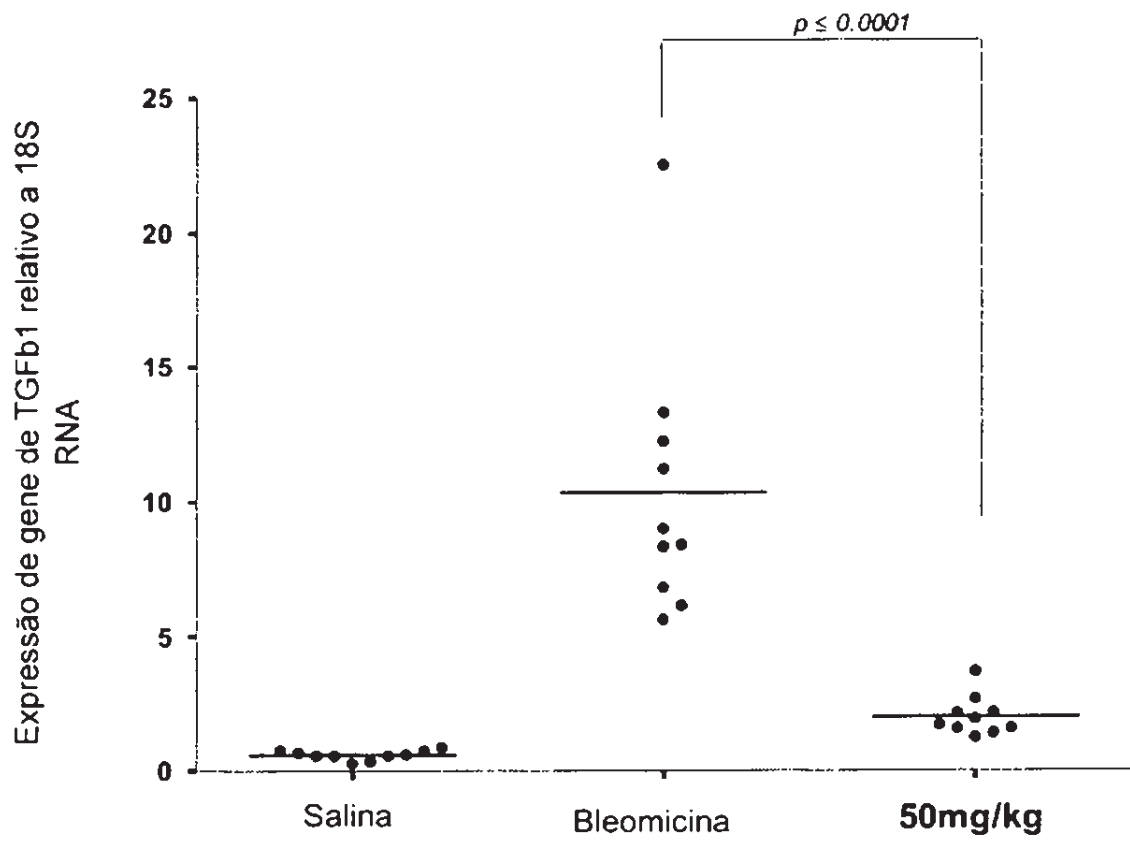


FIG 6



# **Nidhi**

## **(esilato de nintedanibe)**

**SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**

**Cápsulas moles**

**100 mg e 150 mg**



## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Nidhi**

esilato de nintedanibe

### **APRESENTAÇÕES**

**Nidhi** cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula mole de **Nidhi** 100 mg contém:

esilato de nintedanibe ..... 120,4 mg  
(correspondente a 100 mg de nintedanibe)  
excipientes ..... q.s.p. 1 cápsula mole

Cada cápsula mole de **Nidhi** 150 mg contém:

esilato de nintedanibe ..... 180,6 mg  
(correspondente a 150 mg de nintedanibe)  
excipientes ..... q.s.p. 1 cápsula mole

Cada cápsula contém os excipientes: triglicerídeos de cadeia média, lecitina, laurato de polioxilglicerídeos, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Foram suprimidas as informações que se referem às indicações do medicamento protegidas por patente.**

**Nidhi** é indicado:

- para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES);
- para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, com exceção da fibrose pulmonar idiopática;
- é também indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistêmica (DPI-ES)**

A eficácia clínica de esilato de nintedanibe foi estudada em pacientes com DPI-ES em um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (estudo SENSCIS). Os pacientes foram diagnosticados com DPI-ES com base no critério de classificação de DPI-ES de 2013 do Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia Contra o Reumatismo, e com tomografia

computadorizada de tórax de alta resolução, realizada dentro dos 12 meses anteriores. Um total de 580 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia, por pelo menos 52 semanas, dos quais 576 foram tratados. A randomização foi estratificada pelo status do anticorpo anti-topoisomerase (ATA). Os pacientes permaneceram cegos para o tratamento por até 100 semanas (a mediana da exposição ao esilato de nintedanibe foi 15,4 meses; a exposição média ao esilato de nintedanibe foi 14,5 meses).<sup>2</sup>

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF) ao longo de 52 semanas. Os desfechos secundários principais foram a mudança absoluta no escore de pele modificado de Rodnan (mRSS) à partir do período basal a semana 52, e a mudança absoluta à partir do período basal na semana 52 no Questionário Respiratório de Saint George (QRSG). Na população geral, 75,2% dos pacientes era do sexo feminino. A média (desvio padrão [DP, min-máx]) de idade foi de 54,0 (± 12,2; 20-79) anos. Dentre todos os pacientes, 51,9% tinham esclerose sistêmica cutânea difusa e 48,1% tinham esclerose sistêmica cutânea limitada. A média (DP) de tempo desde o primeiro aparecimento de um sintoma além do fenômeno de Raynaud foi de 3,49 (1,7) anos. 49,0% dos pacientes estavam em terapia estável com micofenolato no período basal (46,5% de micofenolato de mofetil, 1,9% de micofenolato de sódio, 0,5% de ácido micofenólico). O perfil de segurança nos pacientes com ou sem micofenolato no período basal foi comparável.<sup>2</sup>

### **Taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF)**

A taxa anual de declínio da CVF (em mL) ao longo de 52 semanas foi significativamente reduzida em 41,0 mL nos pacientes tratados com esilato de nintedanibe em comparação aos pacientes tratados com placebo (Tabela 1)<sup>2</sup>, correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 43,8%<sup>2</sup>.

Tabela 1: Taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas.

	Placebo	esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia
Número de pacientes avaliados	288	287
Taxa <sup>1</sup> (erro padrão) de declínio ao longo de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparação vs placebo		
Diferença <sup>1</sup>	41,0	
IC de 95%	(2,9, 79,0)	
valor de p	<0,05	

<sup>1</sup>Baseada em um coeficiente de regressão aleatório com variáveis categóricas fixas do efeito do tratamento, status ATA, gênero, efeito contínuo do tempo fixo, CVF no período basal (mL), idade, altura, e incluindo interações de tratamento por tempo e período basal por tempo. Efeito aleatório foi incluído para interrupções específicas por paciente e tempo. Os erros intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância e co-variância não-estruturada. A variabilidade entre indivíduos foi modelada por uma matriz de componentes de variância e co-variância.

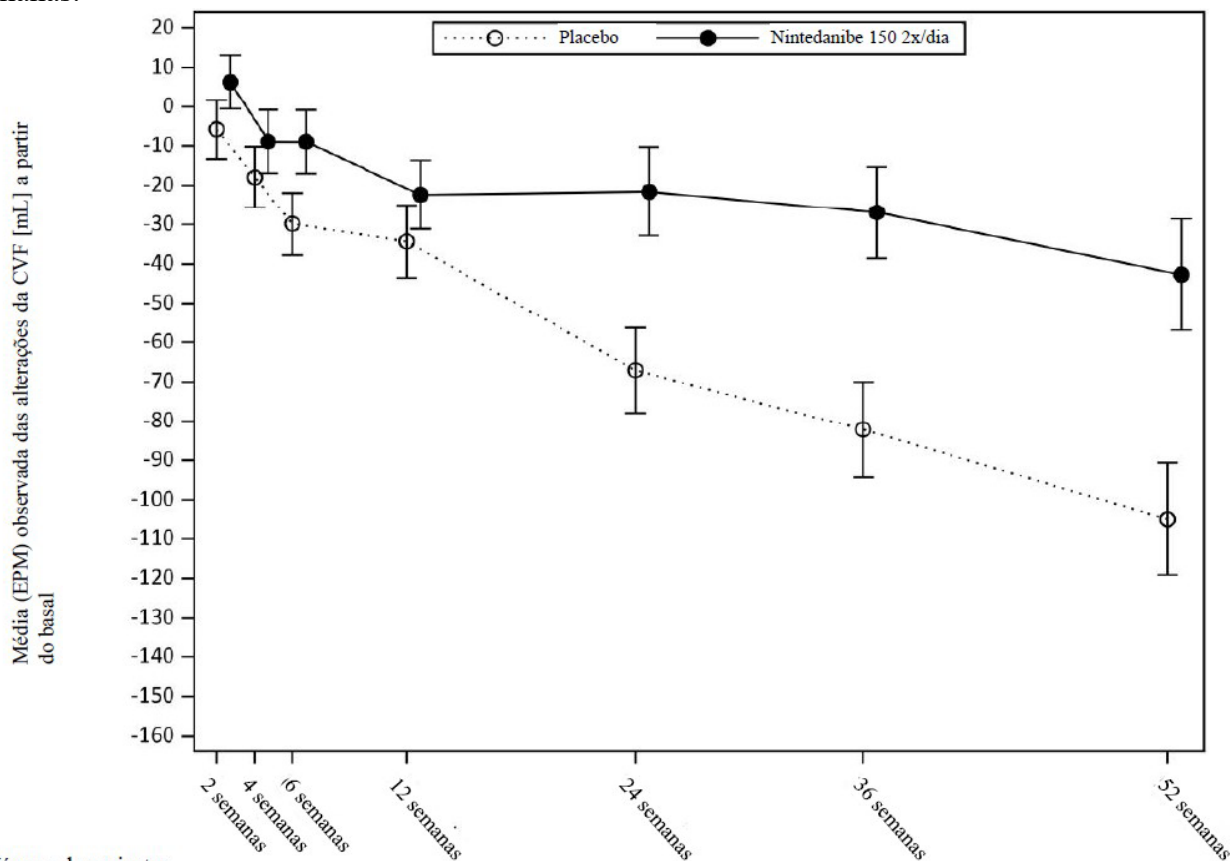
O efeito de esilato de nintedanibe na redução da taxa anual de declínio da CVF foi equivalente nas análises de sensibilidade pré-especificadas e não foi detectada heterogeneidade nos subgrupos pré-especificados (como idade, gênero e uso de micofenolato).

Além disso, efeitos similares foram observados em outros desfechos relacionados a função pulmonar, como alteração absoluta da CVF em mL no período basal na semana 52 (Figura 1 e Tabela 2) e taxa de declínio da CVF em porcentagem do predito ao longo de 52 semanas (Tabela 3), oferecendo suporte adicional para os efeitos do esilato de nintedanibe em reduzir a progressão da DPI-ES. Além disso, no grupo tratado com esilato de nintedanibe um número menor de pacientes apresentou declínio absoluto da CVF maior que 5% do previsto (20,6% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 28,5% nos pacientes tratados com placebo, razão de chances (RC) = 0,65; p = 0,0287). O

declínio relativo maior que 10% da CVF em mL foi comparável dentre os dois grupos (16,7% no grupo tratado com esilato de nintedanibe versus 18,1% no grupo tratado com placebo, RC = 0,91, p = 0,6842). Nessas análises, foi atribuído o pior valor do paciente durante o tratamento para os valores faltantes de CVF na semana 52 <sup>2</sup>.

Uma análise exploratória dos dados até 100 semanas (maior duração de tratamento no estudo SENCIS) sugeriu que o efeito do tratamento com esilato de nintedanibe na redução da progressão da DPI-ES persistiu além de 52 semanas <sup>2</sup>.

Figura 1: Média (EPM) da alteração da CVF observada (mL) do período basal ao longo de 52 semanas.



Número de pacientes

		283	281	280		283		280		268		257
Placebo	283	281	280		283		280		268		257	
Nintedanibe 2x/dia	150	283	281	273		278		265		262		241

Tabela 2: Alteração absoluta da CVF (em mL) do período basal na semana 52.

	Placebo	esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia
Número de pacientes avaliados	288	288
Média (DP) no período basal	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Alteração média <sup>1</sup> (erro padrão) do período basal até a semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparação vs placebo		
Média <sup>1</sup>		46,4
IC de 95%		(8,1, 84,7)
valor p		<0,05

<sup>1</sup>Baseado em MMRM, com efeitos categóricos fixos de status ATA, visita, interações de tratamento por visita e basal por

visita, idade, gênero e altura. Visita foi uma medida repetida. Erros internos de intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância-covariância desestruturada. A média ajustada foi baseada em todos os pacientes analisados no modelo e não apenas em pacientes com medidas feitas no período basal e na semana 52).

Tabela 3: Taxa anual de declínio da CVF (porcentagem do predito) ao longo de 52 semanas.

	Placebo	esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia
Número de pacientes avaliados	288	287
Taxa <sup>1</sup> (erro padrão) de declínio ao longo de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparação vs placebo		
Diferença <sup>1</sup>		1,15
IC de 95%		(0,09, 2,21)
valor p		<0,05

<sup>1</sup>Baseado em um coeficiente de regressão aleatório com variáveis categóricas fixas do efeito do tratamento, status ATA, efeito do tempo contínuo fixo, CVF no período basal (% predito), e incluindo interações de tratamento por tempo e período basal por tempo. Efeito aleatório foi incluído para interrupções específicas por paciente e tempo. Erros internos de intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância e covariância desestruturada. A variabilidade entre os indivíduos foi modelada por uma matriz de componentes de variância-covariância.

#### **Alteração do escore de Pele de Rodnan Modificada (mRSS) do período basal até a semana 52**

A alteração da média absoluta ajustada do mRSS à partir do basal até a semana 52 foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (-2,17 (IC de 95% -2,69, -1,65)) e o grupo tratado com placebo (-1,96 (IC de 95% -2,48, -1,45)). A diferença da média ajustada entre os grupos de tratamento foi -0,21 (IC de 95% -0,94, 0,53; p = 0,5785).

#### **Alteração do escore total do Questionário Respiratório de St. George (QRSG) do período basal até a semana 52**

A alteração da média absoluta ajustada do escore total do QRSG à partir do período basal até a semana 52 foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (0,81 (IC de 95% -0,92, 2,55)) e o grupo tratado com placebo (-0,88 (IC de 95% -2,58, 0,82)). A diferença das médias ajustadas entre os grupos de tratamento foi 1,69 (IC de 95% -0,73, 4,12; p = 0,1711).

#### **Análise de sobrevida**

A mortalidade durante todo o estudo foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (n = 10; 3,5%) e o grupo tratado com placebo (n = 9; 3,1%). A análise do tempo até o óbito durante todo o estudo resultou em um RR de 1,16 (IC de 95% 0,47, 2,84; p = 0,7535).

#### **Efeito no intervalo QT**

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado, realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando monoterapia com nintedanibe versus monoterapia com sunitinibe.<sup>1</sup> Neste estudo, doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

#### **Estudos pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

- **Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

A eficácia clínica de esilato de nintedanibe foi estudada em pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo em um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (INBUILD). Pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) foram excluídos. Pacientes com diagnóstico clínico de DPIs fibrosantes crônicas foram selecionados se tivessem fibrose relevante (>10% de características fibróticas) em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e apresentassem critérios de progressão. Foram considerados critérios de progressão pelo menos um dos seguintes, nos últimos 24 meses, apesar de tratamento prévio: declínio relativo  $\geq 10\%$  do predito da capacidade vital forçada (CVF); ou declínio relativo da CVF  $\geq 5$  a  $< 10\%$  com agravamento dos sintomas; ou declínio relativo da CVF  $\geq 5$  a  $< 10\%$  com aumento na extensão das alterações fibróticas na imagem de tórax; ou agravamento dos sintomas respiratórios e aumento da extensão das alterações fibróticas na imagem de tórax. Um total de 663 pacientes foi randomizado na razão de 1:1 para receber esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ou placebo por pelo menos 52 semanas. A mediana de exposição a esilato de nintedanibe durante todo o estudo foi de 17,4 meses e a média da exposição a esilato de nintedanibe durante todo o estudo foi de 15,6 meses). A randomização foi estratificada com base no padrão fibrótico na TCAR, avaliada por revisão central. Foram randomizados 412 pacientes com TCAR com padrão fibrótico semelhante a pneumonia intersticial usual (PIU) e 251 pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR. Duas populações co-primárias foram definidas para análise neste estudo: todos os pacientes (população geral) e pacientes com padrão fibrótico semelhante a PIU na TCAR. Pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR representaram a população “complementar”<sup>3</sup>.

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF), em mL, ao longo de 52 semanas. Os desfechos secundários principais foram alteração absoluta à partir do período basal na pontuação total no questionário breve de doença pulmonar intersticial de King (K-BILD) na semana 52, tempo até a primeira exacerbação aguda da DPI ou morte ao longo de 52 semanas, e tempo até a morte ao longo de 52 semanas.

Os pacientes tinham uma média (desvio padrão [DP; mín-máx]) de idade de 65,8 anos (9,8; 27-87) e a CVF% predito média foi 69,0% (15,6; 42-137). Os diagnósticos clínicos subjacentes de DPI em grupos representados no estudo foram pneumonite de hipersensibilidade (26,1%), DPIs autoimunes (25,6%), pneumonia intersticial idiopática inespecífica (18,9%), pneumonia intersticial idiopática não classificável (17,2%), e outras DPIs (12,2%).

**Taxa anual de declínio da CVF**

A taxa anual de declínio da CVF (em mL) ao longo de 52 semanas foi significativamente reduzida em 107,0 mL em pacientes que receberam esilato de nintedanibe, comparado a pacientes que receberam placebo (Tabela 4), correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 57,0%.

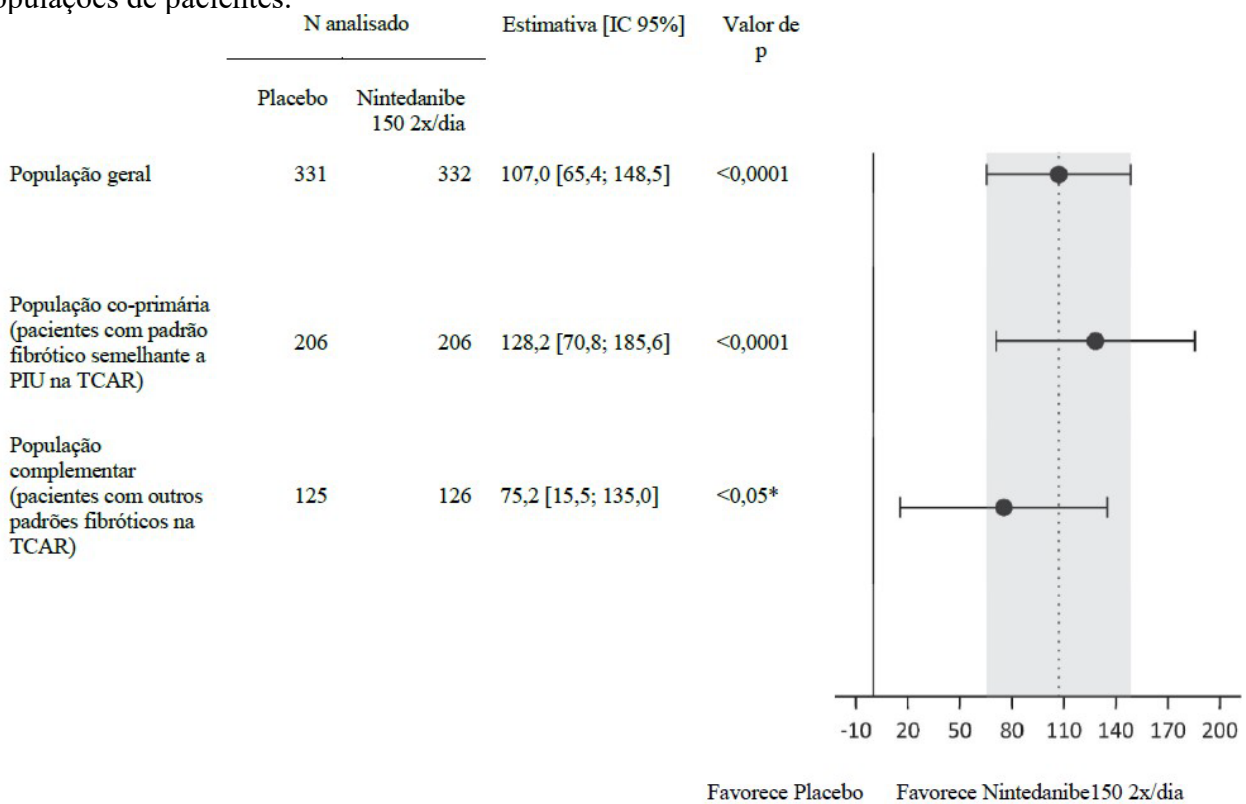
Tabela 4: Taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas.

	Placebo	esilato de nintedanibe 150 mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	331	332
Taxa <sup>1</sup> (erro padrão) de declínio da CVF ao longo de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparação vs placebo		
Diferença <sup>1</sup>		107,0
IC de 95%		(65,4; 148,5)
Valor de p		<0,0001

<sup>1</sup>Baseada em um coeficiente de regressão aleatório com efeitos categóricos fixos do tratamento, padrão TCAR, efeitos contínuos fixos de tempo, CVF basal (mL), e incluindo interações de tratamento por tempo e basal por tempo.

Resultados similares foram observados na população co-primária de pacientes com padrão fibrótico semelhante a PIU na TCAR: a taxa anual de declínio da CVF foi -211,1 mL/ano no grupo placebo (n=206) e -82,9 mL/ano no grupo esilato de nintedanibe (n=206). A diferença entre os grupos de tratamento foi 128,2 mL/ano (IC de 95%: 70,8, 185,6; p<0,0001). Além disso, o efeito do tratamento foi consistente na população complementar de pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR. A taxa anual de declínio da CVF foi - 154,2 mL/ano no grupo placebo (n=125) e -79,0 mL/ano no grupo esilato de nintedanibe (n=126). A diferença entre os grupos de tratamento foi 75,2 mL/ano (IC de 95%: 15,5, 135,0) com valor nominal de p <0,05 (p=0,014) (Figura 2).

Figura 2: Gráfico de floresta da taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas nas populações de pacientes.



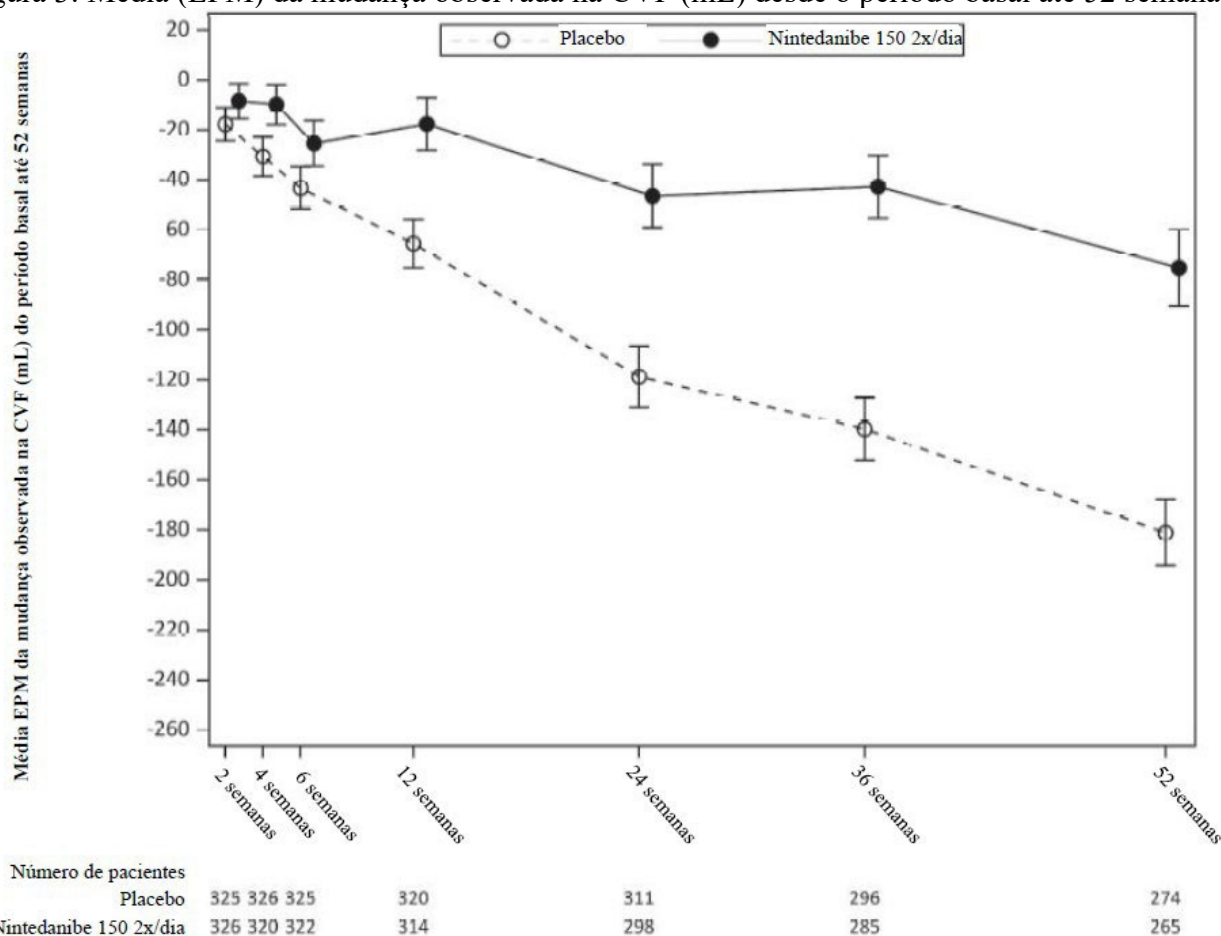
Diferença entre Nintedanibe 150 2x/dia – Placebo em taxa ajustada de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas e intervalo de confiança de 95%

\*valor nominal de p (p = 0,014)

A robustez do efeito de esilato de nintedanibe na redução da taxa anual de declínio da CVF foi confirmada em todas as análises de sensibilidade pré-especificadas e resultados consistentes foram observados em todos os subgrupos pré-especificados (por exemplo, gênero, grupos de idade, raça, CVF% predito no período basal, e diagnóstico clínico subjacente de DPI em grupos).

A Figura 3 mostra a evolução da mudança na CVF desde o período basal ao longo do tempo nos grupos de tratamento.

Figura 3: Média (EPM) da mudança observada na CVF (mL) desde o período basal até 52 semanas.



EPM = erro padrão da média

Adicionalmente, efeitos favoráveis de esilato de nintedanibe foram observados na variação absoluta da média ajustada desde o período basal na CVF% predito na semana 52. A variação absoluta da média ajustada do período basal até a semana 52 na CVF% predito foi menor no grupo nintedanibe (-2,62%) do que no grupo placebo (-5,86%). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi 3,24 (IC de 95%: 2,09, 4,40, valor nominal de  $p < 0,0001$ ).

### Análise de pacientes respondedores na CVF

A proporção de pacientes respondedores na CVF, definida como pacientes com declínio relativo na CVF% predito menor que 5%, foi maior no grupo esilato de nintedanibe quando comparado ao placebo. Resultados similares foram observados em análises utilizando limiar de 10% (Tabela 5).

Tabela 5: Proporção de pacientes respondedores na CVF na semana 52 no estudo INBUILD.

	Placebo	esilato de nintedanibe 150 mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	331	332
<b>Limiar de 5%</b>		
Número (%) de pacientes respondedores na CVF <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparador vs placebo		
Razão de probabilidade <sup>2</sup>		2,01

IC de 95%		(1,46, 2,76)
Valor nominal de p		<0,0001
<b>Limiar de 10%</b>		
Número (%) de pacientes respondedores na CVF <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparador vs placebo		
Razão de probabilidade <sup>2</sup>		1,42
IC de 95%		(1,04, 1,94)
Valor nominal de p		0,0268

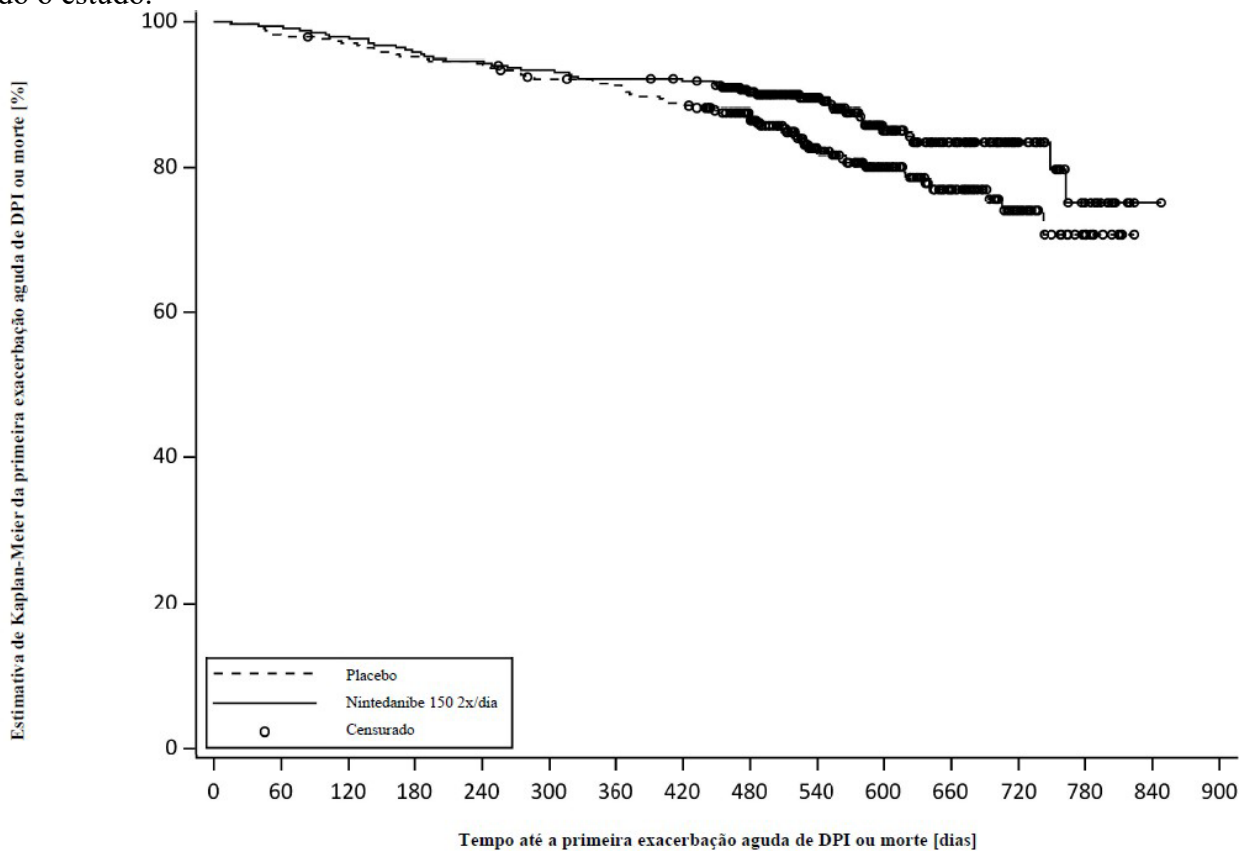
<sup>1</sup>Pacientes respondedores são aqueles que não apresentaram declínio relativo superior a 5% ou maior do que 10% da CVF% predito, dependendo do limiar e com uma avaliação da CVF na semana 52 (pacientes com dados ausentes na semana 52 foram considerados como não-respondedores).

<sup>2</sup> Com base em um modelo de regressão logística com covariável contínuo na CVF% predito no período basal e covariável binário na TCAR.

**Tempo até a primeira exacerbação aguda de DPI ou morte**

O risco de primeira exacerbação aguda de DPI ou morte foi: razão de risco (RR) de 0,80 (IC de 95%: 0,48, 1,34) na semana 52; RR de 0,67 (IC de 95%: 0,46; 0,98) ao longo de todo o estudo entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe comparado ao grupo placebo (Figura 4).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier do tempo até a primeira exacerbação aguda de DPI ou morte durante todo o estudo.



Número sob risco		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanibe 150 2x/dia	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0



### **Análise de sobrevida**

O número de pacientes que morreram ao longo de 52 semanas foi 16 (4,8%) no grupo esilato de nintedanibe comparado a 17 (5,1%) no grupo placebo; a razão de risco (RR) foi 0,94 (IC de 95%: 0,47, 1,86; valor nominal de  $p = 0,8544$ ).

O número de pacientes que morreram durante todo o período do estudo foi 36 (10,8%) no grupo esilato de nintedanibe comparado a 45 (13,6%) no grupo placebo; a RR foi 0,78 (IC de 95%: 0,50, 1,21; valor nominal de  $p = 0,2594$ ).

### **Tempo para progressão (declínio absoluto $\geq 10\%$ na CVF% predito) ou morte**

A razão de risco (RR) para a redução do risco de progressão (declínio absoluto  $\geq 10\%$  na CVF% predito) ou morte durante o período de tratamento de 52 semanas foi 0,65 (IC de 95%: 0,49, 0,85; valor nominal de  $p = 0,0017$ ); ao longo de todo o estudo, a razão de risco (RR) foi 0,66 (IC de 95%: 0,53, 0,83;  $p = 0,0003$ ), indicando uma redução de 34% no risco de progressão (declínio absoluto  $\geq 10\%$  na CVF% predito) ou morte em pacientes recebendo esilato de nintedanibe comparado ao placebo.

### **Qualidade de vida**

No estudo INBUILD a qualidade de vida relacionada à saúde na semana 52 foi medida utilizando a alteração absoluta à partir do período basal na pontuação total no questionário breve de doença pulmonar intersticial de King (K-BILD) (faixa de 0-100, pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde).

O ponto estimado para a variação da média ajustada na pontuação total do K-BILD à partir do período basal até a semana 52 foi de -0,79 unidades no grupo placebo e 0,55 no grupo esilato de nintedanibe. A diferença entre os grupos de tratamento foi 1,34 (IC de 95%: -0,31, 2,98; valor nominal de  $p = 0,1115$ ).

### **Efeito no intervalo QT**

As medidas de QT/QTc foram registradas e analisadas à partir de um estudo dedicado realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia com nintedanibe versus a monoterapia com sunitinibe.<sup>1</sup> Neste estudo de doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

### **Estudos pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

### **Eficácia no estudo pivotal de fase III LUME-Lung 1<sup>4</sup>**

A eficácia e a segurança de esilato de nintedanibe foram investigadas em 1.314 pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente após uma linha prévia de quimioterapia. O estudo incluiu 658 pacientes (50,1%) com adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2%) com carcinoma de células escamosas e 101 pacientes (7,7%) com outras histologias tumorais<sup>4</sup>.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 200 mg de esilato de nintedanibe via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel intravenoso a cada 21 dias ( $n = 655$ ) ou placebo via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel a cada 21 dias ( $n = 659$ ). A randomização foi estratificada de acordo com o status do Grupo de Oncologia Cooperativo

do Leste (ECOG) (0 vs. 1), tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não), metástase cerebral (sim vs. não) e histologia do tumor (histologia de tumor escamoso vs. não escamoso).

As características dos pacientes foram equilibradas entre os braços de tratamento na população global e nos pacientes com adenocarcinoma. Na população global, 72,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes foi não asiática (81,6%), a idade mediana foi de 60 anos, o status de desempenho ECOG basal foi 0 (28,6%) ou 1 (71,3%); um paciente teve um status de desempenho ECOG basal de 2. 5,8% dos pacientes apresentaram metástase cerebral estável na entrada do estudo e 3,8% tiveram tratamento prévio com bevacizumabe<sup>4</sup>.

O estágio da doença foi determinado no momento do diagnóstico usando a Edição 6 ou 7 da União Internacional Contra o Câncer (UICC)/Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC). Na população global, 16,0% dos pacientes tinham doença em estágio <IIIB/IV, 22,4%, tinham doença em estágio IIIB e 61,6% tinham doença em estágio IV. 9,2% dos pacientes entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente, conforme tinham sido avaliados no período basal. Para os pacientes com tumor de histologia de adenocarcinoma, 15,8% tinham doença em estágio <IIIB/IV, 15,2%, tinham doença em estágio IIIB e 69,0% tinham doença em estágio IV<sup>4</sup>.

5,8% dos pacientes com adenocarcinoma entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente conforme tinham sido avaliados no período basal. “Localmente recorrente” foi definido como recorrência local do tumor sem metástase no início do estudo<sup>4</sup>.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada por um comitê de revisão independente (CRI), com base na população com intenção de tratar (IDT) e testada por histologia. A sobrevida global (SG) foi o principal desfecho secundário. Outros resultados de eficácia incluíram resposta objetiva, controle da doença, mudança no tamanho do tumor e qualidade de vida relacionada à saúde<sup>4</sup>.

Como mostrado na Tabela 5, a adição de esilato de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 21% para a população global (RR 0,79; IC de 95%: 0,68 - 0,92; p= 0,0019) como determinado pelo CRI. Esse resultado foi confirmado na análise de SLP de acompanhamento (RR 0,85, IC de 95%: 0,75 - 0,96; p = 0,0070) que incluiu todos os eventos coletados no momento da análise final da SG. A análise de sobrevida global na população global não atingiu significância estatística (RR 0,94; IC de 95%: 0,83-1,05)<sup>4</sup>.

A destacar, as análises pré-planejadas conforme a histologia mostraram diferenças estatisticamente significativas na SG entre os braços de tratamento somente na população com adenocarcinoma<sup>4</sup>.

A adição de esilato de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 23% para a população com adenocarcinoma (RR 0,77; IC de 95%: 0,62 - 0,96). De acordo com essas observações, os desfechos relacionados do estudo, tais como controle da doença e mudança no tamanho do tumor, mostraram melhorias significativas<sup>4</sup>.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo LUME-Lung 1 para todos os pacientes e para pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma.

	Todos os pacientes		Histologia de tumor de adenocarcinoma	
	esilato de nintedanibe	Placebo	esilato de nintedanibe	Placebo
<b>Sobrevida livre de progressão*</b>	<b>(n = 565)</b>	<b>(n = 569)</b>	<b>(n = 277)</b>	<b>(n = 285)</b>
Número de Mortes ou Progressões, n(%).	339 (60,0)	375 (65,9)	152 (54,9)	180 (63,2)
SLP mediana [meses]	3,4	2,7	4,0	2,8
RR (IC de 95%) **	0,79 (0,68, 0,92)		0,77 (0,62, 0,96)	

Teste Log-Rank estratificado valor de p**	0,0019		0,0193	
Controle da doença [%]*	48,5	37,6	60,6	43,9
Razão de probabilidade (IC de 95%)+	1,56 (1,23, 1,98)		1,98 (1,41, 2,77)	
valor de p+	0,0002		<0,0001	
Resposta objetiva [%]*	3,4	1,9	4,3	3,5
Razão de probabilidade (IC de 95%)+	1,77 (0,85, 3,89)		1,25 (0,53, 3,01)	
valor de p+	0,1283		0,6122	
Média ajustada da melhor % de mudança do tamanho do tumor desde o período basal [%]	-3,93	1,15	-7,38	-0,28
valor de p°	0,0002		0,0002	
<b>Sobrevida Global***</b>	<b>(n= 655)</b>	<b>(n= 659)</b>	<b>(n= 322)</b>	<b>(n=336)</b>
Número de eventos de SG, n (%).	564 (86,1)	557 (84,5)	259 (80,4)	276 (82,1)
SG mediana [meses]	10,1	9,1	12,6	10,3
RR (IC de 95%)	0,94 (0,83, 1,05)		0,83 (0,70, 0,99)	
Teste Log-Rank estratificado valor de p*	0,2720		0,0359	

\* Análise primária de SLP baseada em um total de 713 eventos de SLP na população global.

\*\* Estratificada por status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente estratificada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

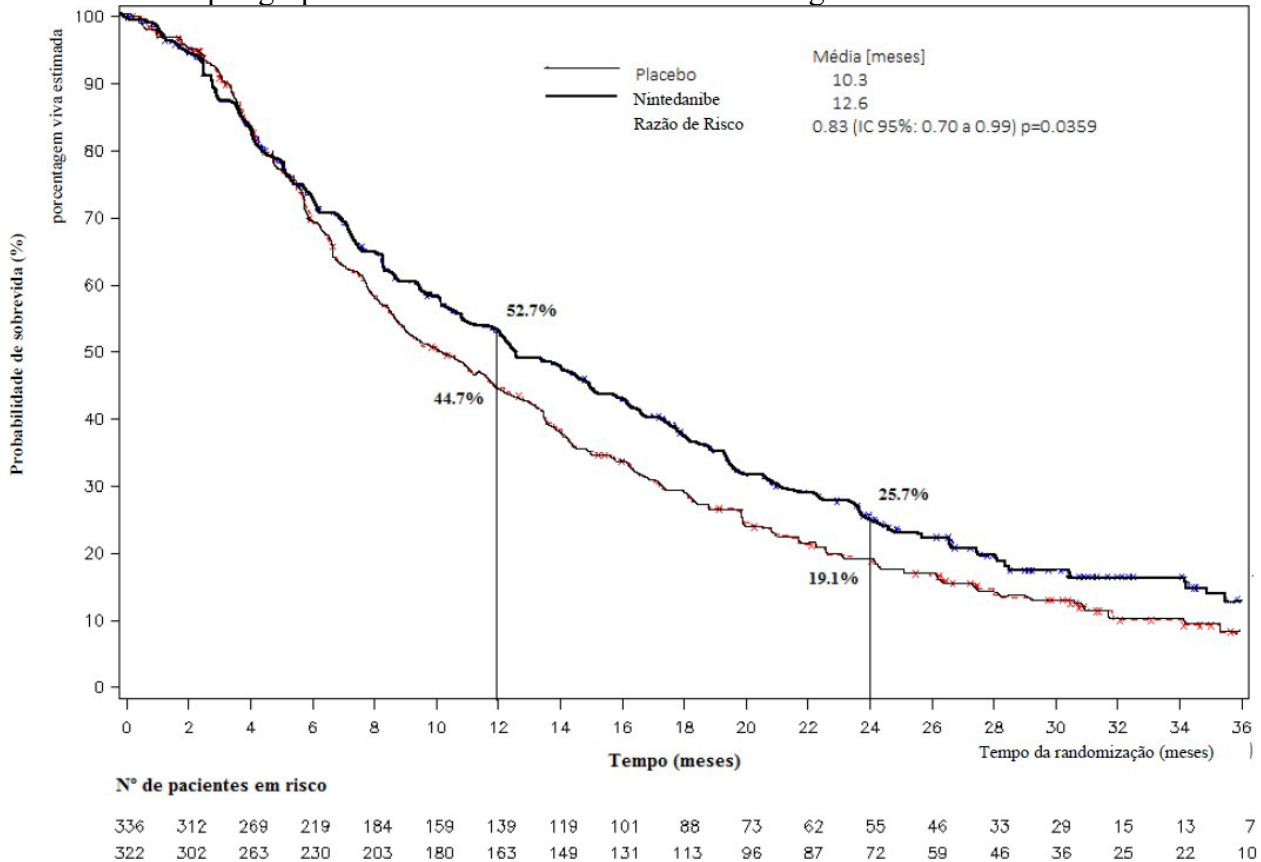
\*\*\* Análise de SG baseada em um total de 1121 mortes na população global.

+ A razão de probabilidade e o valor de p são obtidos por um modelo de regressão logística ajustado para o status de desempenho ECOG no período basal (0 vs. 1) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

° Média ajustada da melhor % de mudança desde o período basal e valor de p gerado de um modelo ANOVA ajustando para status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não). Na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa). Um paciente (135301) tem status de desempenho ECOG basal de 2.

Uma melhoria estatisticamente significativa na SG favorecendo o tratamento com esilato de nintedanibe associado ao docetaxel foi demonstrada em pacientes com adenocarcinoma, com uma redução de 17% no risco de morte (RR 0,83, p = 0,0359) e uma melhoria na SG mediana de 2,3 meses (10,3 vs. 12,6 meses, Figura 5)<sup>4</sup>.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global de pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma por grupo de tratamento no estudo LUME-Lung 1.



Uma avaliação pré-especificada foi realizada na população de pacientes com adenocarcinoma considerados com um prognóstico de tratamento particularmente ruim, ou seja, pacientes que evoluíram durante ou logo após a terapia de primeira linha antes da entrada no estudo. Essa população incluiu pacientes com adenocarcinoma identificados no período basal que tenham progredido e entrado no estudo a menos de nove meses desde o início da sua terapia de primeira linha. O tratamento desses pacientes com esilato de nintedanibe em combinação com docetaxel reduziu o risco de morte em 25%, em comparação com placebo mais docetaxel (RR 0,75, IC de 95%: 0,60 - 0,92, p = 0,0073). A SG mediana melhorou em três meses (esilato de nintedanibe: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses)<sup>4</sup>.

Em uma análise post-hoc em pacientes com adenocarcinoma que progrediram e entraram no estudo em  $\geq 9$  meses desde o início de sua terapia de primeira linha, a diferença não alcançou significância estatística (RR para SG: 0,89, IC de 95% 0,66 - 1,19).

A proporção de pacientes com adenocarcinoma com estágio < IIIB/IV no momento do diagnóstico foi pequena e equilibrada entre os braços de tratamento (placebo: 54 pacientes (16,1%); esilato de nintedanibe: 50 pacientes, (15,5%)). A RR para esses pacientes para SLP e SG foi de 1,24 (IC de 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC de 95%: 0,70, 1,70), respectivamente. No entanto, o tamanho da amostra foi pequeno, não houve interação significativa e o IC foi amplo e incluiu a RR para a SG da população total com adenocarcinoma.

### Efeito no intervalo QT

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado, realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia com nintedanibe versus monoterapia com sunitinibe.<sup>1</sup> Neste estudo, doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não

prolongaram o intervalo QTcF.

Entretanto, nenhum estudo QT completo de nintedanibe administrado em combinação com docetaxel foi conduzido.

### **Estudos pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

### **Referências bibliográficas:**

1. Eisen T, Shparyk Y, Macleod N, et al. Effect of small angiokinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120) on QT interval in patients with previously untreated, advanced renal cell cancer in an open-label, phase II study. *Invest New Drugs*. 2013; 31(5): 1283- 93.
2. Distler O, Highland A, Kristin B, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019. Publicado online em: 20 de Maio de 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903076>.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-27.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2):143–55.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico - inibidor da proteína quinase, código ATC: L01EX09.

### **3.1. Mecanismo de ação**

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Além disso, nintedanibe inibe as proteínas tirosina quinases semelhantes à Fms (Flt-3), as proteínas tirosina quinases linfócito-específica (Lck), as quinases Lync, as proteínas tirosina quinases de proto-oncogene Src (Src) e as quinases de receptor de fator estimulador de colônias 1 (CSF1R). O nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) dessas quinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, as quais demonstraram-se envolvidas na patogênese da remodelação do tecido fibrótico em doenças pulmonares intersticiais. Através de ligação competitiva no sítio de ligação de ATP dos receptores VEGFR, PDGFR e FGFR, o nintedanibe bloqueia a sinalização intracelular crucial para a proliferação e sobrevivência de células endoteliais, assim como de células perivasculares (pericitos e células musculares lisas vasculares).

### **3.2. Farmacodinâmica**

- **Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

Em estudos in vitro com células humanas, o nintedanibe demonstrou inibir processos considerados envolvidos na iniciação da patogênese fibrótica, na liberação de mediadores pró-fibróticos das células sanguíneas monocíticas periféricas e na polarização de macrófagos para macrófagos ativados alternativamente. O nintedanibe demonstrou inibir os processos fundamentais da fibrose de órgãos,

proliferação e migração de fibroblastos e transformação no fenótipo de miofibroblasto ativo, e secreção de matriz extracelular. Em estudos em animais em múltiplos modelos de ES/DPI-ES, doença pulmonar intersticial associada a artrite reumatoide (DPI-AR) e outras fibroses de órgãos, o nintedanibe demonstrou efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos no pulmão, pele, coração, rim e fígado. O nintedanibe também exerceu atividade vascular, reduzindo a apoptose de células endoteliais microvasculares da derme, e atenuou o remodelamento vascular nos pulmões através da redução da proliferação de células do músculo liso vascular, da redução da espessura das paredes das veias pulmonares e da porcentagem de veias pulmonares ocluídas.

- **Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

A angiogênese tumoral é uma característica essencial, que contribui para o crescimento do tumor, progressão e formação de metástase. É predominantemente desencadeada pela liberação de fatores pró-angiogênicos secretados pela célula tumoral (ou seja, VEGF e bFGF) para atrair células endoteliais hospedeiras, assim como células perivasculares, para facilitar o fornecimento de oxigênio e nutrientes pelo sistema vascular do hospedeiro. Em modelos pré-clínicos de doença, o nintedanibe, como agente único, interferiu efetivamente na formação e manutenção do sistema vascular do tumor, resultando em uma inibição do crescimento e estase do tumor. Particularmente, o tratamento de xenoinxertos de tumor com nintedanibe levou a uma rápida redução na densidade de microvasos tumorais, na cobertura dos pericitos dos vasos e na perfusão do tumor.

As avaliações de imagem por ressonância magnética de contraste dinâmico aumentado (DCE-MRI) mostraram um efeito antiangiogênico de nintedanibe em humanos. Isto não foi claramente dependente da dose, porém a maioria das respostas foi observada em doses  $\geq 200$  mg. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente relevante do efeito antiangiogênico à exposição ao nintedanibe. Os efeitos na DCE-MRI foram observados 24-48 h após a primeira ingestão do medicamento e foram preservados ou até mesmo aumentados após o tratamento contínuo durante várias semanas. Nenhuma correlação da resposta de DCE-MRI e subsequente redução clinicamente significativa no tamanho da lesão alvo foi encontrada, porém a resposta de DCE-MRI foi associada com a estabilização da doença.

### **Efeito no intervalo QT**

As informações disponíveis sobre os efeitos no intervalo QT estão descritas na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

### **3.3. Farmacocinética**

A farmacocinética de nintedanibe pode ser considerada linear em relação ao tempo (isto é, os dados de dose única podem ser extrapolados para os dados de doses múltiplas). O acúmulo em múltiplas administrações foi de 1,04 vezes para  $C_{máx}$  e 1,38 vezes para  $ASC\tau$ . As concentrações mínimas de nintedanibe permaneceram estáveis por mais de um ano.

### **Absorção**

O nintedanibe atingiu concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 2-4 horas após a administração oral de cápsulas gelatinosas moles sob condições de alimentação (intervalo de 0,5-8 horas). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69% (IC de 90%: 3,615-6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportadores e metabolismo substancial de primeira passagem. Foi demonstrada proporcionalidade da dose por aumento da exposição ao nintedanibe (intervalo de dose 50-450 mg uma vez ao dia e 150-300 mg duas vezes ao dia). As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio foram atingidas dentro de uma semana após a administração, no mais tardar. Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanibe aumentou em aproximadamente 20% em comparação à administração

realizada em jejum (IC: 95,3-152,5%) e houve retardo na absorção ( $t_{\text{máx}}$  mediano em jejum: 2,00 horas; alimentado: 3,98 horas).

### **Distribuição**

O nintedanibe segue uma cinética com disposição ao menos bifásica. Após infusão intravenosa, foi observado um grande volume de distribuição ( $V_{\text{ss}}$ : 1050 L, 45,0% gCV). A ligação proteica avaliada in vitro de nintedanibe em plasma humano foi elevada, com uma fração ligada de 97,8%. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. O nintedanibe é preferencialmente distribuído no plasma com uma razão plasma/sangue de 0,869.

### **Biotransformação**

A reação metabólica predominante para nintedanibe é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na porção de ácido livre BIBF 1202. O BIBF 1202 é posteriormente glicuronizado por enzimas UGT, a citar, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, ao glicuronídeo BIBF 1202. Apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe ocorre por vias de CYP, com CYP 3A4 sendo a enzima predominantemente envolvida. O principal metabólito dependente de CYP não pode ser detectado no plasma no estudo de ADME humano. In vitro, o metabolismo dependente de CYP foi responsável por cerca de 5%, em comparação a cerca de 25% de clivagem de éster.

Em experimentos in vivo pré-clínicos para a indicação de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), o BIBF 1202 não mostrou eficácia, apesar de sua atividade nos receptores alvo da substância.

### **Eliminação**

A depuração plasmática total após infusão intravenosa foi elevada (CL: 1390 mL/min, 28,8% gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada dentro de 48 horas foi de cerca de 0,05% da dose (31,5% gCV) após administração oral e cerca de 1,4% da dose (24,2% gCV) após a administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 mL/min (32,6% gCV). A principal via de eliminação da radioatividade relacionada ao medicamento após a administração oral de [ $^{14}\text{C}$ ]-nintedanibe ocorreu pela via de excreção fecal/biliar (93,4% da dose, 2,61% gCV). A contribuição da excreção renal para a depuração total foi baixa (0,649% da dose, 26,3% gCV). A recuperação global foi considerada completa (acima de 90%) dentro de 4 dias após a administração. A meia-vida terminal de nintedanibe ocorreu entre 10 e 15 h (%gCV, aproximadamente, 50%).

### **Relação entre exposição e resposta**

**- Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:** as análises de exposição-resposta indicaram uma relação  $E_{\text{máx}}$  similar entre a exposição e a taxa anual de declínio da CVF com uma  $EC_{50}$  de cerca de 3 ng/mL (erro padrão relativo: ao redor de 55%). Comparativamente, a mediana de nintedanibe observada dentre as concentrações de esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia foi aproximadamente 10 ng/mL. Com respeito à segurança, parece haver uma fraca relação entre a exposição plasmática de nintedanibe e elevações de ALT e/ou AST. A dose real administrada poderia ser o melhor indicador para o risco de desenvolver diarreia de qualquer intensidade, mesmo que a exposição plasmática, como fator determinante de risco, não pudesse ser descartada (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**- Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):** Em análises exploratórias de eventos adversos farmacocinéticos, a maior exposição ao nintedanibe tende a ser associada a elevações de enzimas hepáticas, mas não a reações adversas gastrointestinais. Análises de eficácia farmacocinética não foram realizadas para desfechos clínicos. A regressão logística revelou uma

associação estatisticamente significativa entre a exposição ao nintedanibe e a resposta de DCE-MRI.

### **Fatores intrínsecos e extrínsecos; populações especiais**

As propriedades farmacocinéticas de nintedanibe foram semelhantes em voluntários saudáveis, pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES), pacientes com outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo e pacientes com câncer. Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional (PopPK) e em investigações descritivas, a exposição ao nintedanibe não foi influenciada pelo sexo (corrigido pelo peso corporal), insuficiência renal leve e moderada (estimada pela depuração da creatinina), metástases no fígado, classificação de performance ECOG, consumo de álcool ou genótipo de glicoproteína-P (P-gp). As análises farmacocinéticas populacionais (PopPK) indicaram efeitos moderados na exposição ao nintedanibe dependendo da idade, peso corporal e raça (ver abaixo). Com base na variabilidade interindividual elevada de exposição observada nos ensaios clínicos, estes efeitos são considerados não clinicamente relevantes (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Idade:** a exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade. A  $ASC_{\tau,ss}$  diminuiu em 16% para um paciente de 45 anos de idade (5º percentil) e aumentou em 13% para um paciente de 76 anos de idade (95º percentil) em relação a um paciente com a idade mediana de 62 anos. A faixa etária coberta pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5% da população tinha mais de 75 anos. Estudos em populações pediátricas não foram realizados.

**Peso corporal:** foi observada uma correlação inversa entre peso corporal e exposição ao nintedanibe. A  $ASC_{\tau,ss}$  aumentou em 25% para um paciente de 50 kg (5º percentil) e diminuiu em 19% para um paciente de 100 kg (95º percentil) em relação a um paciente com o peso mediano de 71,5 kg.

**Raça:** a exposição média da população ao nintedanibe foi 33-50% maior em pacientes chineses, taiwaneses e pacientes indianos e 16% maior em pacientes japoneses, enquanto foi 16-22% menor em coreanos, em comparação com caucasianos (corrigido pelo peso corporal).

Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas mantiveram-se na mesma faixa dos pacientes caucasianos.

**Insuficiência hepática:** em um estudo dedicado de fase I de dose única e comparado com indivíduos saudáveis, a exposição ao nintedanibe com base na  $C_{máx}$  e ASC foi 2,2 vezes maior em voluntários com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; IC de 90% 1,3- 3,7 para  $C_{máx}$  e 1,2-3,8 para a ASC, respectivamente). Em voluntários com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a exposição foi 7,6 vezes maior com base na  $C_{máx}$  (IC de 90% 4,4-13,2) e 8,7 vezes maior (IC de 90% 5,7-13,1) com base na ASC, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não foram estudados.

**Tratamento concomitante com bosentana:** em um estudo dedicado de farmacocinética, o tratamento concomitante de esilato de nintedanibe com bosentana foi investigado em voluntários saudáveis. Os voluntários receberam uma dose única de 150 mg de esilato de nintedanibe antes e depois de doses múltiplas de bosentana 125 mg duas vezes ao dia em estado de equilíbrio.

As razões das médias geométricas ajustadas foram 103% (IC de 90%: 86% - 124%) e 99% (IC de 90%: 91% - 107%) para  $C_{máx}$  e  $ASC_{0-tz}$  do nintedanibe, respectivamente (n = 13), indicando que a coadministração de nintedanibe com bosentana não alterou a farmacocinética do nintedanibe.

**Tratamento concomitante com contraceptivos hormonais orais:** em um estudo de farmacocinética dedicado, pacientes do sexo feminino com DPI-ES receberam uma dose única da combinação de



30µg de etinilestradiol e 150µg de levonorgestrel antes e após a administração de 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, por pelo menos 10 dias. A razão das médias geométricas ajustadas (IC de 90%) foram 117% (108% - 127%; C<sub>max</sub>) e 101% (93% - 111%; ASC<sub>0-tz</sub>) para etinilestradiol e 101% (90% - 113%; C<sub>max</sub>) e 96% (91% - 102%; ASC<sub>0-tz</sub>) para levonorgestrel, respectivamente (n = 15), indicando que a coadministração de nintedanibe não teve efeito relevante na exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel.

### **Potencial de interação medicamentosa**

#### **Metabolismo**

Interações medicamentosas entre nintedanibe e substratos, inibidores e indutores de CYP não são esperadas, pois o nintedanibe, e seus metabólitos BIBF 1202 e BIBF 1202 glicuronídeo não inibiram ou induziram enzimas CYP na fase pré-clínica, nem houve metabolismo relevante do nintedanibe pelas enzimas CYP.

#### **Transporte**

O nintedanibe é um substrato da proteína P-gp. Para informações sobre o potencial de interação do nintedanibe com esse transportador, vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O nintedanibe demonstrou não ser um substrato ou inibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 in vitro. O nintedanibe também não foi um substrato de BCRP. Foi considerado apenas um fraco potencial inibidor de OCT-1, BCRP e P-gp, através de observações in vitro, o que é considerado de baixa relevância clínica. O mesmo se aplica para nintedanibe sendo um substrato de OCT-1.

### **3.4. Segurança não-clínica**

#### **Toxicologia geral**

Estudos de toxicidade de dose única em ratos e camundongos indicaram baixo potencial tóxico do nintedanibe. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos, reações adversas (como espessamento da placa epifisária, lesão dos incisores), foram em sua maioria relacionadas com o mecanismo de ação do nintedanibe (inibição do VEGFR-2). Essas alterações são conhecidas de outros inibidores do VEGFR-2 e podem ser consideradas reações dessa classe.

Diarreia e vômitos acompanhados de redução da alimentação e perda de peso corporal foram observados em estudos de toxicidade em não-roedores.

Não há evidência de aumento de enzimas hepáticas em ratos, cachorros e macacos Cynomolgus. Aumentos leves de enzimas hepáticas não relacionadas a reações adversas graves como diarreia foram observados apenas em macacos Rhesus.

#### **Toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade**

Um estudo da fertilidade em machos e de desenvolvimento embrionário precoce até a implantação em ratos não revelou efeitos no aparelho reprodutivo masculino e na fertilidade em machos.

Em ratos, a letalidade embrio-fetal e efeitos teratogênicos foram observados a níveis de exposição abaixo da exposição em humanos na dose máxima recomendada humana (DMRH) 150 mg para DPI-ES e doença pulmonar intersticial fibrosante crônica com fenótipo progressivo, e 200 mg para CPNPC, duas vezes ao dia. Efeitos no desenvolvimento do esqueleto axial e das grandes artérias também foram observados em níveis de exposição subterapêuticos.

Em coelhos, a letalidade embrio-fetal e os efeitos teratogênicos foram comparáveis àqueles observados em ratos em um nível de exposição levemente maior do que em ratos.

Em ratos, pequenas quantidades de nintedanibe marcado com marcadores radioativos e/ou seus metabólitos foram excretados no leite ( $\leq 0,5\%$  da dose administrada).

Em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, não houve evidência de potencial carcinogênico de nintedanibe. Estudos de genotoxicidade não indicam potencial mutagênico para o nintedanibe.

Informações adicionais sobre fertilidade, vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou a qualquer excipiente do produto e durante a gravidez.

Pacientes utilizando **Nidhi** para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC): para contraindicações do docetaxel, consulte a bula de docetaxel.

**Atenção: este medicamento contém soja.**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Nidhi está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- **Doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:**

**Diarreia:** nos estudos clínicos (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), a diarreia foi o evento gastrointestinal mais frequente. Na maioria dos pacientes, o evento foi de intensidade leve a moderada e ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento.

No estudo SENCIS com pacientes com DPI-ES, a diarreia foi relatada em 75,7% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 31,6% dos pacientes tratados com placebo. A diarreia levou à redução da dose de esilato de nintedanibe em 22,2% dos pacientes e à descontinuação do uso de esilato de nintedanibe em 6,9% dos pacientes.

No estudo INBUILD com pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, a diarreia foi relatada em 66,9% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 23,9% dos pacientes tratados com placebo. A diarreia levou à redução da dose de esilato de nintedanibe em 16,0% dos pacientes e à descontinuação em 5,7% dos pacientes.

A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida, e pode exigir redução da dose ou interrupção do tratamento. O tratamento com esilato de nintedanibe pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de diarreia grave persistente mesmo com tratamento sintomático, o tratamento com **Nidhi** deve ser descontinuado.

**Náusea e vômito:** foram eventos adversos frequentemente relatados (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada.

No estudo SENSICIS, as frequências de náusea e vômito que levaram à descontinuação de esilato de nintedanibe foram 2,1% e 1,4%, respectivamente.

No estudo INBUILD, as frequências de náusea e vômito que levaram à descontinuação de esilato de nintedanibe foram 0,3% e 0,9%, respectivamente.

Se os sintomas persistirem mesmo com tratamento de suporte adequado (incluindo terapia antiemética), pode ser necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento. O tratamento pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de sintomas graves persistentes, o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser descontinuado.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal.

**Função hepática:** a segurança e a eficácia de esilato de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Por isso, o tratamento com esilato de nintedanibe não é recomendado para estes pacientes. Com base no aumento da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). Pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) devem ser tratados com uma dose reduzida de esilato de nintedanibe (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, casos graves e não graves de lesões hepáticas induzidas por droga foram reportados, incluindo lesão hepática grave com desfecho fatal. A maioria dos eventos hepáticos ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento. **Portanto, os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento com esilato de nintedanibe, em intervalos regulares durante os três primeiros meses de tratamento e periodicamente após esta fase (por exemplo, a cada visita do paciente) ou quando clinicamente indicado.**

Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama glutamiltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos com a redução de dose ou interrupção do tratamento. Se forem mensuradas elevações de transaminase (AST ou ALT) >3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), recomenda-se a redução de dose ou a interrupção da terapia com **Nidhi** e o paciente deve ser rigorosamente monitorado. Assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com esilato de nintedanibe pode ser retomado à dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou ser reintroduzido com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual pode ser subsequentemente aumentada até a dose completa (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Se qualquer elevação nos testes hepáticos estiver associada com sinais ou sintomas clínicos de danos hepáticos, por exemplo, icterícia, o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuado. Causas alternativas de elevações nas enzimas hepáticas devem ser investigadas. Pacientes com baixo peso corporal (<65 kg), asiáticos e pacientes do sexo feminino têm risco maior de elevação das enzimas hepáticas. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente, o que também pode resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

**Hemorragia:** a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. Nos estudos clínicos com esilato de nintedanibe, a frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos de sangramento foi ligeiramente maior nos pacientes tratados com esilato de nintedanibe ou comparável entre os braços de tratamento (esilato de nintedanibe 11,1% versus placebo 8,3% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 11,1% versus placebo 12,7% no estudo INBUILD). Epistaxe não grave foi o evento de sangramento mais frequentemente relatado. Eventos sérios de sangramento ocorreram com frequências baixas nos 2 grupos de tratamento (esilato de nintedanibe 1,4% versus placebo 0,7% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 1,5% no estudo INBUILD).

Os pacientes com risco conhecido para sangramento, incluindo pacientes com predisposição hereditária para sangramento ou pacientes que recebem uma dose completa de tratamento anticoagulante, não foram incluídos nos estudos clínicos. Portanto, esses pacientes devem ser tratados com esilato de nintedanibe somente se o benefício esperado superar o risco potencial. No período pós-comercialização foram observados casos de sangramentos graves e não graves, sendo que alguns destes foram fatais.

**Eventos tromboembólicos arteriais:** foram excluídos dos estudos clínicos pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Nos estudos clínicos, eventos tromboembólicos arteriais foram raramente relatados (esilato de nintedanibe 0,7% versus placebo 0,7% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 0,9% no estudo INBUILD).

Nos estudos SENSCIS e INBUILD, infarto do miocárdio foi observado em baixa frequência: esilato de nintedanibe 0% versus placebo 0,7% no SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 0,9% no estudo INBUILD.

Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidado. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

**Tromboembolismo venoso:** não foi observado aumento do risco de tromboembolismo venoso em pacientes tratados com esilato de nintedanibe nos estudos clínicos. Devido ao mecanismo de ação do nintedanibe, os pacientes podem ter um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

**Perfurações gastrointestinais:** não foi observado aumento no risco de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com esilato de nintedanibe nos estudos clínicos. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfurações gastrointestinais. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia, têm histórico recente de perfuração de órgão oco, histórico prévio de úlcera péptica, doença diverticular ou recebendo concomitantemente corticoesteroides ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Portanto, esilato de nintedanibe somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após a cirurgia maior, incluindo cirurgia abdominal. A terapia com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolvem perfuração gastrointestinal.

**Proteinúria de faixa nefrótica:** Muitos poucos casos de proteinúria de faixa nefrótica foram relatados na fase pós-comercialização. Achados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular com ou sem trombos renais. A reversão dos sintomas foi observada após a descontinuação de esilato de nintedanibe. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

**Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES):** muitos poucos casos da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados na fase pós-comercialização. A PRES é uma doença neurológica que pode apresentar cefaleia, distúrbios visuais, convulsões, letargia, confusão e outros distúrbios neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de PRES. Se houver suspeita de PRES, o tratamento com nintedanibe deve ser interrompido. A segurança do reinício do tratamento de nintedanibe em pacientes que tenham sofrido de PRES é desconhecida.

**Complicações na cicatrização de feridas:** com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas. Não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos clínicos. Não foram realizados estudos dedicados para investigar o efeito de nintedanibe na cicatrização de feridas. Portanto, o tratamento com esilato de nintedanibe só deve ser iniciado ou – em caso de interrupção peri-operatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

- **Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC):**

**Diarreia:** foi o evento gastrointestinal mais frequentemente relatado e apareceu em estreita relação temporal com a administração de docetaxel. No estudo clínico LUME-Lung 1, a maioria dos pacientes teve diarreia leve a moderada. 6,3% dos pacientes teve diarreia de grau  $\geq 3$  no tratamento combinado em comparação a 3,6% dos tratados somente com docetaxel. A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida, e pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com esilato de nintedanibe.

**Náusea e vômito:** foram eventos adversos gastrointestinais frequentemente relatados. Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada. Se os sintomas persistirem apesar de cuidados de suporte adequados (incluindo terapia antiemética), pode ser necessária redução de dose, interrupção do tratamento ou descontinuação da terapia com esilato de nintedanibe.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal. No caso de desidratação, é necessária a administração de líquidos e de eletrólitos. Os níveis plasmáticos de eletrólitos devem ser monitorados se ocorrerem eventos adversos gastrointestinais relevantes.

**Neutropenia e sepse:** uma maior frequência de neutropenia do CTCAE de grau  $> 3$  foi observada em pacientes tratados com esilato de nintedanibe em combinação com docetaxel, em comparação ao tratamento somente com docetaxel. Complicações posteriores, como sepse ou neutropenia febril foram observadas.

Os hemogramas devem ser monitorados durante a terapia, em particular durante o tratamento em combinação com docetaxel. Monitoramento frequente do hemograma completo deve ser realizado no início de cada ciclo de tratamento e próximo ao nadir para os pacientes que recebem tratamento com nintedanibe em combinação com docetaxel, e como indicado clinicamente, após a administração do último ciclo combinado.

**Função hepática:** a segurança e a eficácia de esilato de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Por isso, o tratamento com esilato de nintedanibe não é recomendado para estes pacientes. Com base no aumento

da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, lesão hepática grave com desfecho fatal foi reportada. Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA (fosfatase alcalina), gama glutamiltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos após redução da dose ou interrupção do tratamento. **Os níveis de transaminase, FA e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento de combinação de esilato de nintedanibe e docetaxel. Os valores devem ser monitorados conforme clinicamente indicado ou periodicamente durante o tratamento, ou seja, na fase de combinação com o docetaxel no início de cada ciclo de tratamento e mensalmente no caso de esilato de nintedanibe continuar como monoterapia após a descontinuação do docetaxel.** Se elevações relevantes de enzimas hepáticas forem detectadas, pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou a descontinuação definitiva da terapia com esilato de nintedanibe (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Devem ser investigadas causas alternativas de elevação das enzimas hepáticas e ações respectivas devem ser tomadas, se necessário. Em caso de alterações específicas nos níveis das enzimas hepáticas (AST/ALT > 3 vezes LSN em conjunto com bilirrubina  $\geq$  2 vezes LSN e FA < 2 vezes LSN), o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida para a alteração, esilato de nintedanibe deve ser interrompido permanentemente.

Mulheres e pacientes asiáticos têm maior risco de elevação das enzimas hepáticas com o tratamento. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente e foi inversamente correlacionada com o peso. Assim, maior idade e menor peso podem resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide Farmacocinética). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

**Hemorragia:** a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. No estudo clínico (LUME-Lung 1) com esilato de nintedanibe, a frequência de sangramentos em ambos os braços de tratamento foi comparável. Epistaxe leve a moderada representou o evento mais frequente de sangramento. Não houve desequilíbrios na ocorrência de hemorragias respiratórias ou fatais entre os pacientes que usaram esilato de nintedanibe ou o esquema de comparação e nenhum sangramento intracerebral foi relatado. A maioria dos eventos hemorrágicos fatais foi associada ao próprio tumor.

No período pós-comercialização, foram observados casos de sangramentos não graves e graves, alguns destes fatais. Em pacientes com casos de sangramento graus 3/4, os benefícios e riscos de continuar o tratamento com esilato de nintedanibe devem ser cuidadosamente avaliados e a descontinuação de esilato de nintedanibe pode ser considerada. Se o tratamento com esilato de nintedanibe for retomado, recomenda-se uma dose diária reduzida (vide Posologia). Pacientes com sangramento pulmonar recente (> 2,5 mL de sangue vermelho), bem como pacientes com tumores localizados centralmente com evidência radiográfica de invasão local de grandes vasos sanguíneos ou evidência radiográfica de tumores cavitários ou necrosados, foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, não é recomendado o tratamento desses pacientes com esilato de nintedanibe.

- Metástase cerebral estável: não foi observado aumento da frequência de hemorragia cerebral em pacientes com metástases cerebrais adequadamente pré-tratadas que estavam estáveis por  $\geq$  4 semanas antes do início do tratamento com esilato de nintedanibe. No entanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hemorragia cerebral.

- Metástase cerebral ativa: os pacientes com metástase cerebral ativa foram excluídos dos estudos clínicos e não são recomendados para o tratamento com esilato de nintedanibe.

- Anticoagulação terapêutica: não existem dados disponíveis para pacientes com predisposição hereditária para hemorragias ou para pacientes que receberam uma dose completa do tratamento

anticoagulante antes do início do tratamento com esilato de nintedanibe. Em pacientes recebendo terapia crônica de baixa dose com heparinas de baixo peso molecular ou ácido acetilsalicílico, não foi observado aumento da frequência de sangramento. Os pacientes que desenvolveram eventos tromboembólicos durante o tratamento e que necessitaram de tratamento anticoagulante foram autorizados a continuar com esilato de nintedanibe e não apresentaram um aumento da frequência de eventos hemorrágicos. Os pacientes que tomam anticoagulantes concomitantemente, como a varfarina ou femprocumona, devem ser monitorados regularmente quanto a alterações no tempo de protrombina, INR, ou episódios clínicos de sangramento.

**Eventos tromboembólicos arteriais:** a frequência de eventos tromboembólicos arteriais foi comparável entre os dois braços de tratamento no estudo 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase III. Os pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos deste estudo. Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidado. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

**Tromboembolismo venoso:** pacientes tratados com esilato de nintedanibe têm um maior risco de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto a eventos tromboembólicos. esilato de nintedanibe deve ser descontinuado em pacientes com reações tromboembólicas venosas de ameaça à vida.

**Perfurações gastrointestinais:** a frequência de perfuração gastrointestinal foi comparável entre os braços de tratamento do estudo LUME-Lung 1. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfuração gastrointestinal. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia ou têm histórico recente de perfuração de órgão oco. Portanto, esilato de nintedanibe somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após cirurgia maior, incluindo cirurgias abdominais. A terapia com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal.

**Proteinúria de faixa nefrótica:** Muitos poucos casos de proteinúria de faixa nefrótica foram relatados na fase pós-comercialização. Achados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular com ou sem trombos renais. A reversão dos sintomas foi observada após a descontinuação de esilato de nintedanibe. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

**Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES):** muitos poucos casos da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados na fase pós-comercialização. A PRES é uma doença neurológica que pode apresentar cefaleia, distúrbios visuais, convulsões, letargia, confusão e outros distúrbios neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de PRES. Se houver suspeita de PRES, o tratamento com nintedanibe deve ser interrompido. A segurança do reinício do tratamento de nintedanibe em pacientes que tenham sofrido de PRES é desconhecida.

**Complicações na cicatrização de feridas:** com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas. Não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos clínicos. Não foram realizados estudos dedicados para investigar o efeito de nintedanibe na cicatrização de feridas. Portanto, o tratamento com esilato de nintedanibe

só deve ser iniciado ou - em caso de interrupção perioperatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

**Populações especiais:** No estudo 1199.13 (LUME-Lung 1), houve uma maior frequência de eventos adversos graves em pacientes tratados com esilato de nintedanibe mais docetaxel com peso corporal inferior a 50 kg, em comparação a pacientes com peso  $\geq$  50 kg. No entanto, o número de pacientes com um peso corporal inferior a 50 kg foi pequeno. Acompanhamento rigoroso é recomendado para pacientes com peso < 50 kg.

- **Lecitina de soja:** Nidhi cápsulas moles contém lecitina de soja. O medicamento não deve ser utilizado no caso de alergia ao amendoim ou à soja.

- **Efeitos sobre capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado quando forem conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com esilato de nintedanibe.

- **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

**Fertilidade:** baseando-se em investigações pré-clínicas, não existe evidência de comprometimento da fertilidade masculina (vide 3.4 SEGURANÇA NÃO-CLÍNICA). Dos estudos de toxicidade subcrônica e crônica, não há evidências que a fertilidade de fêmeas de ratos seja prejudicada a um nível de exposição sistêmica comparável com a máxima dose humana recomendada (MDHR) de 150 mg duas vezes ao dia (tratamento da DPI-ES, e de outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo) ou de 200 mg duas vezes ao dia (tratamento do CPNPC) (vide 3.4 SEGURANÇA NÃO-CLÍNICA).

O nintedanibe reduziu a fertilidade das fêmeas de ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a máxima dose humana recomendada (MDHR) (em uma base de ASC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia). Os efeitos incluíram aumentos na reabsorção e perda pós-implantação e uma redução no índice gestacional. Foram observadas alterações no número e no tamanho dos corpos lúteos nos ovários em estudos de toxicidade crônica em ratos e camundongos. Um aumento no número de fêmeas com reabsorções foi observado somente em exposições aproximadamente iguais à MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral de 20 mg/kg/dia). Nintedanibe não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos em ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia).

**Contraceção:** nintedanibe pode causar danos ao feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com Nidhi e a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes no início, durante e até pelo menos 3 meses após a última dose de Nidhi. Nintedanibe não afeta de forma relevante a exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A eficácia dos contraceptivos hormonais orais pode ser comprometida por vômito e/ou diarreia ou em outras condições nas quais a absorção possa ser afetada. Mulheres que estão tomando contraceptivos hormonais orais com estas condições devem ser aconselhadas a usarem uma medida contraceptiva alternativa altamente eficaz.

**Gravidez:** não há informações sobre o uso de esilato de nintedanibe em mulheres grávidas, mas os estudos pré-clínicos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva deste medicamento. Em estudos de toxicidade em reprodução em animais, nintedanibe causou mortes embriofetais e efeitos teratogênicos em ratos e coelhos numa dose menor até aproximadamente 5 vezes a máxima dose



humana recomendada (MDHR) em adultos (em uma base de ASC plasmática em doses orais maternas de 2,5 e 15 mg/kg/dia em ratos e coelhos, respectivamente). Nintedanibe diminuiu a viabilidade pós-natal de filhotes de rato durante os 4 primeiros dias pós-natal quando as fêmeas prenhas foram expostas num nível inferior a MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral materna de 10 mg/kg/dia).

Como nintedanibe pode causar dano fetal também em humanos, não deve ser utilizado durante a gravidez (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES) e devem ser realizados testes de gravidez antes e durante o tratamento com **Nidhi**, quando apropriado.

As pacientes do sexo feminino devem ser aconselhadas a notificar seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento com **Nidhi**. Caso a paciente engravide enquanto estiver recebendo **Nidhi**, o tratamento deve ser descontinuado e a paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto.

**Lactação:** não há informações sobre a excreção de nintedanibe e seus metabólitos no leite humano. Estudos pré-clínicos mostraram que pequenas quantidades de nintedanibe e seus metabólitos ( $\leq 0,5\%$  da dose administrada) foram secretadas no leite de ratas lactantes. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/bebês. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **Nidhi**. Para informações sobre fertilidade, gravidez e lactação de docetaxel, consulte as informações na bula de docetaxel.

**Nidhi está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). Para informações adicionais sobre interações medicamentosas, vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

**Alimentos:** recomenda-se que **Nidhi** seja tomado com alimentos. (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

### 6.1. Efeito de outros medicamentos sobre Nidhi

**Inibidores da P-gp:** o nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) (vide seção 3.3 FARMACOCINÉTICA). A coadministração de inibidores potentes da P-gp (por exemplo, cetoconazol ou eritromicina) pode aumentar a exposição ao nintedanibe. Nesses casos, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à tolerabilidade de nintedanibe. O manejo das reações adversas pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com **Nidhi** (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em um estudo dedicado de interação medicamentosa, a coadministração com cetoconazol aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes com base na ASC e em 1,83 vezes com base na  $C_{m\acute{a}x}$ .

**Indutores da P-gp:** indutores potentes da P-gp (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico (erva-de-são-joão)) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. Deve-se considerar a seleção de uma medicação concomitante alternativa sem ou com mínimo potencial de indução da P-gp. Em um estudo de interação medicamentosa com rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu em 50,3% com base na ASC e em 60,3% com base na  $C_{m\acute{a}x}$ .

**Outros medicamentos:** a coadministração do nintedanibe com bosentana não alterou a

farmacocinética do nintedanibe (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

## **6.2. Efeito de Nidhi em outros medicamentos**

**Enzimas do citocromo (CYP):** apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe consistiu em vias de CYP. O nintedanibe e seus metabólitos, a porção de ácido livre BIBF 1202 e seu glicuronídeo BIBF 1202 não inibiram ou induziram as enzimas CYP em estudos pré-clínicos (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Portanto, considera-se baixa a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo de CYP.

**Outros medicamentos:** a coadministração de nintedanibe com docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células não alterou a farmacocinética de nenhum dos medicamentos a um ponto relevante.

A coadministração de nintedanibe com etinilestradiol e levonorgestrel não alterou a farmacocinética dos contraceptivos hormonais orais em uma extensão relevante (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). O prazo de validade de **Nidhi** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

As cápsulas moles de **Nidhi** 100 mg são de cor pêssego e as de 150 mg são de cor marrom. Ambas são oblongas, contendo uma suspensão oleosa amarela. São marcadas com o símbolo S105 e S106, respectivamente, em preto.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Nidhi** cápsulas moles deve ser ingerido com água e junto com alimentos. Se ocorrer contato com o conteúdo da cápsula, deve-se lavar as mãos imediatamente e de forma cuidadosa.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**Esquecimento de dose:** se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada no próximo horário programado da dose recomendada. Se uma dose for esquecida, o paciente não deve receber uma dose adicional.

- **Doença pulmonar intersticial (DPI) associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

O tratamento com **Nidhi** deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais **Nidhi** é indicado.

A dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de 12 horas. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

**Ajustes de dose:** além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo das reações adversas de **Nidhi** pode incluir a redução da dose e a interrupção temporária até que a reação adversa específica tenha se solucionado a níveis que permitam a continuação da terapia. O tratamento com **Nidhi** pode ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia). Se o paciente não tolerar 100 mg duas vezes ao dia, o tratamento com **Nidhi** deve ser descontinuado.

Pode ser necessária modificação de dose ou descontinuação de tratamento devido a elevações de enzimas hepáticas (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Em casos de interrupções devido a elevação de transaminases (AST ou ALT) > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com **Nidhi** pode ser reintroduzido com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual subsequentemente pode ser aumentada para a dose completa (150 mg duas vezes ao dia).

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com **Nidhi** deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no uso de terapias anticâncer.

Para posologia, método de administração e modificações de dose de docetaxel, consulte a bula do docetaxel.

A dose recomendada de **Nidhi** é de 200 mg duas vezes ao dia administrados em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo de tratamento padrão de 21 dias com docetaxel.

**Nidhi** não deve ser tomado no mesmo dia da administração de quimioterapia com docetaxel (= dia 1). Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 400 mg.

Os pacientes podem continuar o tratamento com **Nidhi** após a descontinuação do docetaxel, enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

**Ajustes de dose:** como medida inicial para o manejo das reações adversas, o tratamento com **Nidhi** deve ser interrompido temporariamente até que a reação adversa específica tenha sido solucionada a níveis que permitam a continuação da terapia (grau 1 ou basal). O tratamento com **Nidhi** pode ser reiniciado com uma dose reduzida. São recomendados ajustes da dose em etapas de 100 mg por dia (ou seja, uma redução de 50 mg por dose) com base na segurança e tolerabilidade individual como descritos na Tabela 6 e Tabela 7.

No caso das reações adversas ainda persistirem, ou seja, se um paciente não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com **Nidhi** deve ser permanentemente descontinuado.

Em casos de elevações específicas de aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) a valores > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) em conjunto com aumento de bilirrubina total  $\geq$  2 vezes o LSN e de fosfatase alcalina (FA) < 2 vezes o LSN (ver Tabela 7) o tratamento com **Nidhi** deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, **Nidhi** deve ser permanentemente descontinuado (vide Advertências e Precauções).

Tabela 6: Ajustes de dose recomendados para **Nidhi**, em casos de diarreia, vômitos e outras reações adversas hematológicas e não hematológicas, exceto elevações de enzimas hepáticas (ver Tabela 13).

Reação Adversa - CTCEA*	Ajuste de dose
Diarreia igual a grau dois por mais de sete dias consecutivos, apesar do tratamento	Após a interrupção do tratamento e recuperação ao basal ou grau 1, a redução de dose de 200 mg

antidiarreico** <b>OU</b> Diarreia grau $\geq 3$ apesar do tratamento antidiarreico**	duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.
Vômitos** grau $\geq 2$ <b>E/OU</b> Náusea grau $\geq 3$ apesar do tratamento antiemético**	
Outra reação adversa não hematológica ou hematológica grau $\geq 3$	

\* CTCEA: Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos

\*\* vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 7: Ajustes de dose recomendados para **Nidhi** em casos de elevações de AST e/ou ALT e bilirrubina.

<b>Elevações de AST/ALT e bilirrubina</b>	<b>Ajuste de dose</b>
Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 2,5$ x LSN em conjunto com elevação de bilirrubina total a $\geq 1,5$ x LSN <b>OU</b> Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 5$ x LSN	Após a interrupção do tratamento e a recuperação dos valores das transaminases a $\leq 2,5$ x LSN em conjunto com bilirrubina ao normal, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.
Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 3$ x LSN em conjunto com um aumento de bilirrubina total a $\geq 2$ x LSN e FA $< 2$ x LSN	A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, <b>Nidhi</b> deve ser permanentemente descontinuado.

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade

• **Populações especiais - informações referentes a todas as indicações de Nidhi**

**População pediátrica:** não foram realizados estudos clínicos para determinar a segurança e eficácia de esilato de nintedanibe em pacientes pediátricos.

**Idosos ( $\geq 65$  anos):** não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia em pacientes idosos em comparação aos pacientes com idade abaixo de 65 anos, não sendo necessário ajuste da dose inicial com base na idade do paciente (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

**Raça:** com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de esilato de nintedanibe é necessário (vide seções de POPULAÇÕES ESPECIAIS, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Dados de segurança para pacientes negros são limitados.

**Peso corporal:** com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de esilato de nintedanibe é necessário (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

**Insuficiência renal:** menos de 1% da dose única de nintedanibe é excretada via renal (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A segurança, a eficácia e a farmacocinética de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave ( $< 30$  mL/min de clearance de creatinina CrCL).

**Insuficiência hepática:** o nintedanibe é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal ( $> 90\%$ ). A exposição aumentou em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh A, Child-Pugh B) (vide 3.3 FARMACOCINÉTICA). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve com base em dados clínicos (Child-Pugh A) para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).

Para os pacientes em tratamento da DPI-ES ou outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, a dose recomendada de **Nidhi** em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) é de 100 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A interrupção ou descontinuação do tratamento em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) deve ser considerada para o manejo de reações adversas.

A segurança e a eficácia de nintedanibe não foram investigadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C); portanto, esilato de nintedanibe não é recomendado nestes pacientes (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **9.1. Resumo da população e do perfil de segurança**

- **Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:**

Esilato de nintedanibe foi estudado em estudos clínicos incluindo 576 pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e 663 pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.

Os dados de segurança fornecidos a seguir baseiam-se em:

- um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia durante pelo menos 52 semanas, em 576 pacientes com DPI-ES (SENSCIS);
- um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ao placebo durante 52 semanas em 663 pacientes com outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo (INBUILD);
- e dados observados durante a experiência pós-comercialização.

**Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente relatadas associadas ao uso de esilato de nintedanibe incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas.**

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

• **Tratamento do Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

Os dados de segurança fornecidos a seguir são baseados no estudo pivotal 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase III global, duplo-cego, randomizado, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe associado ao docetaxel contra o placebo associado ao docetaxel em pacientes com CPNPC localmente avançado, ou metastático ou recorrente, após a primeira linha de quimioterapia e em dados observados durante o período pós-comercialização. As reações adversas mais frequentemente relatadas específicas para nintedanibe foram diarreia, aumento dos valores das enzimas hepáticas (ALT e AST) e vômitos.

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

**9.2. Reações adversas**

As reações adversas apresentadas a seguir são classificadas conforme suas frequências, as quais são definidas como: reação muito comum ( $\geq 1/10$ ), reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), reação muito rara ( $< 1/10.000$ ) e reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Tabela 8: Reações adversas para Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistêmica (DPI-ES) e Outras Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes crônicas com Fenótipo Progressivo

Terminologia MedRA – Sistema de Classificação de Órgãos	Frequência	
	DPI-ES	Outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>		
Trombocitopenia	Incomum	Incomum
<b>Distúrbios de metabolismo e nutrição</b>		
Diminuição do apetite	Comum	Muito comum
Perda de peso	Comum	Comum
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Sangramento <sup>1,2</sup>	Comum	Comum
Hipertensão	Comum	Comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Diarreia <sup>3</sup>	Muito comum	Muito comum
Náusea	Muito comum	Muito comum
Dor abdominal	Muito comum	Muito comum
Vômito	Muito comum	Muito comum
Pancreatite	Frequência desconhecida	Incomum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		
Aumento das enzimas hepáticas <sup>3</sup>	Muito comum	Muito comum

Aumento de alanina aminotransferase (ALT)	Comum	Muito comum
Aumento de aspartato aminotransferase (AST)	Comum	Comum
Aumento de gama glutamiltransferase (GGT)	Comum	Comum
Aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea	Comum	Comum
Lesões hepáticas induzidas por droga	Incomum	Comum
Hiperbilirrubinemia	Frequência desconhecida	Incomum
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>		
Rash	Incomum	Comum
Prurido	Incomum	Incomum
Alopecia	Frequência desconhecida	Incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Cefaleia	Comum	Comum
Síndrome da encefalopatia posterior reversível	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
<b>Distúrbios dos sistemas urinário e renal</b>		
Proteinúria	Frequência desconhecida	Incomum

<sup>1</sup> o termo representa um grupo de eventos que descreve um conceito médico abrangente ao invés de uma única condição ou termo MedDRA.

<sup>2</sup> sangramentos graves e não graves, sendo alguns destes fatais, foram observados no período pós-comercialização.

<sup>3</sup> informações adicionais, vide 9.3 DESCRIÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS SELECIONADAS.

Tabela 9: Reações adversas em Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células.

<b>Terminologia MedRA – Sistema de Classificação de Órgãos</b>	<b>Frequência no tratamento do Câncer de Pulmão Não- Pequenas Células</b>
<b>Infecções e infestações</b>	
Sepse <sup>1</sup>	Comum
Abscesso	Comum
Neutropenia febril <sup>1</sup>	Comum
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	
Neutropenia <sup>1</sup> (inclui neutropenia febril)	Muito comum
Trombocitopenia	Comum
<b>Distúrbios de metabolismo e nutrição</b>	
Distúrbio eletrolítico	Muito comum
Diminuição do apetite	Muito comum
Desidratação	Comum

Perda de peso	Comum
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Sangramentos <sup>2</sup>	Muito comum
Hipertensão	Comum
Tromboembolismo venoso	Comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Diarreia	Muito comum
Vômito	Muito comum
Dor abdominal	Muito comum
Náuseas	Muito comum
Pancreatite <sup>3</sup>	Incomum
Perfuração gastrointestinal <sup>2</sup>	Incomum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Aumento de alanina aminotransferase (ALT)	Muito comum
Aumento de aspartato aminotransferase (AST)	Muito comum
Aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea	Muito comum
Aumento de gama glutamiltransferase (GGT)	Comum
Hiperbilirrubinemia	Comum
Lesões hepáticas induzidas por droga	Incomum
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Mucosite <sup>1</sup> , incluindo estomatite	Muito comum
Rash	Muito comum
Prurido	Comum
Alopecia <sup>2</sup>	Muito comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Neuropatia periférica <sup>1</sup>	Muito comum
Cefaleia <sup>2</sup>	Comum
Síndrome da encefalopatia posterior reversível	Frequência desconhecida
<b>Distúrbios dos sistemas urinário e renal</b>	
Proteinúria <sup>2</sup>	Comum

<sup>1</sup> Consulte também a bula de docetaxel

<sup>2</sup> A frequência não foi aumentada em pacientes tratados com nintedanibe e docetaxel quando comparada a placebo e docetaxel.

<sup>3</sup> Eventos de pancreatite foram relatados em pacientes tratados para CPNPC.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e,**



**embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **9.3. Descrição de reações adversas selecionadas**

Vide seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre as reações adversas relacionadas a diarreia e elevação das enzimas hepáticas.

### **9.4. Perfil de reações adversas em subgrupos e populações especiais**

Vide seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre as reações adversas e manejo de subgrupos e populações especiais.

### **9.5. Reações adversas na experiência pós-comercialização**

As reações adversas relatadas no período pós-comercialização estão descritas na seção 9.2 REAÇÕES ADVERSAS.

## **10. SUPERDOSE**

Não há um antídoto específico ou tratamento para a superdose de **Nidhi**. A dose única mais elevada de nintedanibe administrada nos estudos de fase I foi de 450 mg uma vez ao dia. Além disso, 2 pacientes no programa de oncologia tiveram uma superdosagem de no máximo 600 mg duas vezes ao dia por até 8 dias. Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanibe, ou seja, aumento de enzimas hepáticas e sintomas gastrointestinais. Os dois pacientes se recuperaram dessas reações adversas.

Em caso de superdosagem, o tratamento deve ser interrompido e medidas de suporte geral devem ser iniciadas conforme apropriado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III) DIZERES LEGAIS**

**Registro:** 1.4682.0106

### **Produzido por:**

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Halol Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia.

### **Importado e Registrado por:**

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 S/N KM 02, Quadra CH Lote 1 e 2, Faz Planície - Goiânia - GO

CEP: 74.686-100

CNPJ: 05.035.244/0001-23

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 719 9702

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



NIDHI\_VPROF\_04  
03/2024

**Anexo B – Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP e VPS	100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas
13/12/2023	1416535/23-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  VPS 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP e VPS	100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas

24/07/2023	0765256/23-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p align="center">VP</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas</p>	VP e VPS	100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas
15/05/2023	0491220/23-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p align="center">VP</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas</p>	VP e VPS	100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas



**Modelo de bula – Paciente/Profissional**  
**Nidhi 100 mg e 150 mg**

14/09/2022	4691494/22-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP e VPS	100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas
------------	--------------	---	----	----	----	----	----------------	----------	--