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

(21) **PI0619785-0 A2**

BRPI0619785A2

(22) Data de Depósito: 06/12/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/04
A61K 31/4375
A61P 35/02

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO PROLIFERATIVO E MÉTODO DE PREPRARAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 13/12/2005 US 750,145, 07/11/2006 US 857,411, 07/11/2006 US 857,411, 13/12/2005 US 750,145

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Ariamala Gopalsamy, Kim Timothy Arndt, Kristina Kutterer, Mengxiao Shi

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006046646 de 06/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/070319de 21/06/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO PROLIFERATIVO E MÉTODO DE PREPARAÇÃO. A presente invenção se refere a derivados de dibenzonaftiridina, composições compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo, compreendendo a administração a um sujeito necessitado de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO PROLIFERATIVO E MÉTODO DE PREPARAÇÃO"

Este pedido reivindica a prioridade do pedido provisório norte-americano nº 60/857.411, depositado em 7 de novembro de 2006, e do pedido provisório norte-americano nº 60/750.145, depositado em 13 de dezembro de 2005, cujas exposições inteiras são aqui incorporadas por referência em sua inteireza.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a derivados de dibenzonaftiridina, composições compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo, compreendendo a administração a um sujeito necessitado de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O câncer perde apenas para doenças cardiovasculares como causa de morte nos Estados Unidos. A Socidade Americana de Câncer estimou que, em 2004, houve 1,6 milhões de novos casos de câncer e 655.000 mortes relacionadas a câncer. Há atualmente mais de 10 milhões de americanos vivos que foram diagnosticados com cân-

cer, e o NIH estima os custos médicos diretos acima de 100 bilhões de dólares ao ano, com mais 100 bilhões de dólares em custos indiretos, devido à produtividade perdida - os maiores custos de qualquer doença importante.

O câncer é um processo pelo qual os mecanismos de controle que regulam o crescimento e a diferenciação celulares estão defeituosos, resultando em incapacidade de controlar a renovação/substituição (turnover) e o crescimento celulares. Essa falta de controle faz com que um tumor cresça progressivamente, aumentando e ocupando espaço em áreas vitais do corpo. Se o tumor invadir tecido circundante e for transportado para sítios distantes, pode resultar em morte do indivíduo.

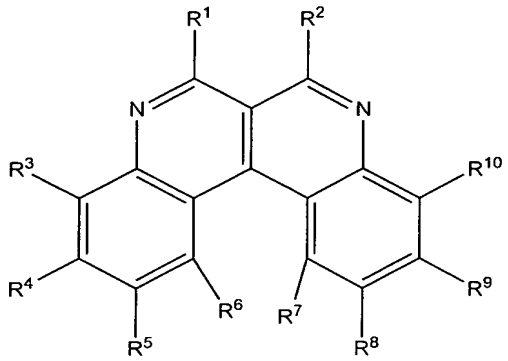
A morte seletiva de células cancerosas, minimizando, ao mesmo tempo, efeitos prejudiciais sobre células normais, é o alvo desejado da terapia do câncer. As modalidades comumente usadas no tratamento de câncer incluem quimioterapia, terapia de radiação, cirurgia e terapia biológica (uma categoria ampla que inclui tratamentos à base de genes, proteínas ou células e imunoterapia). A despeito da disponibilidade de vários agentes anticâncer, a quimioterapia tradicional tem desvantagens. Muitos agentes anticâncer são tóxicos, e a qui-

miterapia pode causar efeitos colaterais significativos e freqüentemente perigosos, incluindo náusea grave, depressão da medula óssea, lesão do fígado, coração e rins, e supressão imune. Além disso, muitas células tumorais desenvolvem, por fim, resistência a múltiplos fármacos depois de serem expostas a um ou mais agentes anticâncer. Assim, quimioterapia com um único agente só é eficaz para um número muito limitado de cânceres. Muitos fármacos quimioterápicos são agentes antiproliferativos, agindo em diferentes estágios do ciclo celular. Como é difícil predizer o padrão de sensibilidade de uma população de células neoplásicas a fármacos anticâncer, ou o estágio atual do ciclo celular em que uma célula esteja, é comum usar regimes de múltiplos fármacos no tratamento de câncer.

A despeito dos significativos esforços de pesquisa e recursos que foram dirigidos para o desenvolvimento de novos agentes anticâncer e métodos aperfeiçoados para o tratamento de câncer, ainda há necessidade na técnica de novos compostos, composições e métodos que sejam utilizáveis no tratamento de câncer com melhores índices terapêuticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a invenção apresenta um composto de Fórmula (I):



(I)

ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

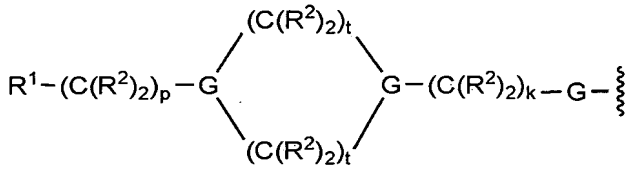
em que

R^1 é -H, -OH, -O-C_1-C_6 alquila, -halo, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -$N(R^{18})_2$, -NH-OR^{18} ou -$C(O)N(R^{18})_2$;

R^2 é -H, -O-C_1-C_6 alquila, -halo, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -NHR^{17}, -$N(R^{17})_2$, -NH-OR^{18} ou -$C(O)N(R^{18})_2$, de modo que, quando R^1 é -OH ou -O-C_1-C_6 alquila, R^2 é hidrogênio;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, -H, -halo, -OH, -SH, -$N(R^{12})_2$, -$NHOR^{12}$, -CN, -NO_2, -CF_3, -OCF_3, -C_1-C_6 alquila, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -C_3-C_8 cicloalquila, -C_3-C_8 cicloalcenila, -fenila, -benzila, -$(CH_2)_n$-O-C_1-C_6 alquila, -O-C_2-C_6 alcenila, -O-C_2-C_6 alcinila, -O-fenila, -S-fenila, -NH-

C_1-C_6 alquila, $-(CH_2)_n-C(O)-R^{11}$, $-(CH_2)_n-OC(O)-R^{11}$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-R^{11}$, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-S(O)-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2NH-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2NH-C_2-C_6$ alcenila, $-SO_2NH-C_2-C_6$ alcinila, $-Y-(CH_2)_k-M-CH(R^{14})R^{15}$, $-Y-(CH_2)_g-R^{16}$, $-Y-(CH_2)_k-M-(CH_2)_p-R^{16}$, $-Y-(CH_2)_k-(W)_a-(CH_2)_q-Z$, $-Y-(CH_2)_p-(Z)_a-(CH_2)_q-Z$, ou



,

de modo que R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} não sejam simultaneamente hidrogênio;

R^{11} é -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila, $-O-C_1-C_6$ alquila, $-O-C_2-C_6$ alcenila, $-O-C_2-C_6$ alcinila, -O-fenila, -S-fenila, $-S-C_1-C_6$ alquila ou $-N(R^{12})_2$;

cada ocorrência de R^{12} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou -benzila;

cada ocorrência de G é independentemente -O-, -S-, $-(CH_2)-$, $-\overset{|}{N}-$, ou $-N(R^{13})-$;

M é $-O-$, $-N(R^{13})-$, $-N((C(R^{13})_2)_pN(R^{13})_2)-$ ou $-N((C(R^{13})_2)_p-OR^{13})-$;

W é -O- ou $-N(R^{13})-$;

Y é -O-, -S-, $-(CH_2)_a-$ ou $-N(R^{13})-$;

Z é um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos, heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos, ou heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos, em que um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos pode ser não substituído ou independentemente substituído em um átomo de carbono do anel ou de nitrogênio do anel com um ou mais de $-R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-(C(R^{13})_2)_sOR^{13}$ ou $-(C(R^{13})_2)_sN(R^{13})_2$;

cada ocorrência de R^{13} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-CH_2-C_2-C_6$ alcenila, $-CH_2-C_2-C_6$ alcinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_3-C_8$ cicloalcenila, -fenila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquila ou $-C(O)-O-C_1-C_6$ alquila, de modo que, quando R^{13} é -fenila, o grupo fenila pode ser não substituído ou independentemente substituído com um ou mais de -OH, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH(C_1-C_3$ alquila), $-N(C_1-C_3$ alquila$)_2$, $-(CH_2)_a$-halo, $-(CH_2)_a-O-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_a-O-C(O)C_1-C_6$ alquila, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquila, -S-fenila, -O-fenila, -fenila, -benzila, $-NH-(CH_2)_a$-fenila ou $-NHC(O)C_1-C_6$ alquila;

R^{14} é -H, $-(C(R^{13})_2)_rN(R^{13})_2$ ou $-(C(R^{13})_2)_rOR^{13}$;

R^{15} é -H, $-(C(R^{13})_2)_rN(R^{13})_2$ ou $-(C(R^{13})_2)_rOR^{13}$;

R^{16} é -H, -halo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_3^+$ ou $-N(R^{13})-OR^{13}$;

cada ocorrência de R^{17} é independentemente $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou benzila;

cada ocorrência de R^{18} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou benzila;

a é 0 ou 1;

g é um inteiro que varia de 1 a 6;

k é um inteiro que varia de 1 a 4;

n é um inteiro que varia de 0 a 6;

p é um inteiro que varia de 1 a 4;

q é um inteiro que varia de 0 a 4;

r é um inteiro que varia de 1 a 4;

s é um inteiro que varia de 1 a 6; e

cada ocorrência de t é independentemente um inteiro que varia de 1 a 3.

Compostos de Fórmula (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável (um "Derivado de dibenzonaftiridina") são utilizáveis para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo.

A invenção apresenta métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo, compre-

endendo a administração a um sujeito necessitado desse tratamento ou prevenção de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.

A invenção também apresenta composições compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável.

Os detalhes da invenção são expostos na descrição anexa abaixo. Todas as referências citadas neste relatório são aqui incorporadas por referência em sua inteireza.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições e Abreviações

As seguintes definições são usadas com relação aos derivados de dibenzonaftiridina:

"C_1-C_6 Alquila" se refere a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo 1 - 6 átomos de carbono. Grupos C_1-C_6 alquila representativos incluem, mas não se limitam a, metila, etila, propila, isopropila, butila, *tert*-butila, *sec*-butila, isobutila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila e neoexila. Em uma modalidade, o grupo C_1-C_6 alquila é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: grupos -halo, -O-(C_1-C_6 alquila), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R',

$-N(R')_2$, $-NHC(O)R'$ ou $-C(O)NHR'$, em que cada R' é independentemente -H ou $-C_1-C_6$ alquila não substituída. A menos que indicado, o grupo C_1-C_6 alquila é não substituído.

"C_2-C_6 Alcenila" se refere a um hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado contendo 2 - 6 átomos de carbono e pelo menos uma dupla ligação. Grupos C_2-C_6 alcenila representativos incluem, mas não se limitam a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno e isoexeno. Em uma modalidade, o grupo C_2-C_6 alcenila é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: grupos -halo, $-O-(C_1-C_6$ alquila), -OH, -CN, -COOR', $-OC(O)R'$, $-N(R')_2$, $-NHC(O)R'$ ou $-C(O)NHR'$, em que cada R' é independentemente -H ou $-C_1-C_6$ alquila não substituída. A menos que indicado, o grupo C_2-C_6 alcenila é não substituído.

"C_2-C_6 Alcinila" se refere a um hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado contendo 2 - 6 átomos de carbono e pelo menos uma tripla ligação. Grupos C_2-C_6 alcinila representativos incluem, mas não se limitam a, acetileno, propina, 1-butina, 2-butina, isobutina, *sec*-butina, 1-pentina, 2-pentina, isopentina, 1-hexina, 2-hexina, 3-hexina e isoexina. Em uma modalida-

de, o grupo C_2-C_6 alcenila é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: grupos -halo, -O-(C_1-C_6 alquila), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' ou -C(O)NHR', em que cada R' é independentemente -H ou -C_1-C_6 alquila não substituída. A menos que indicado, o grupo C_2-C_6 alcenila é não substituído.

"Halo" se refere a -F, -Cl, -Br ou -I.

Uma "C_3-C_8 cicloalquila monocíclica" é um anel de hidrocarboneto saturado não aromático contendo 3 - 8 átomos de carbono. Grupos C_3-C_8 cicloalquila monocíclica representativos incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila. Em uma modalidade, o grupo C_3-C_8 cicloalquila monocíclica é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: grupos -C_1-C_6 alquila, -halo, -O-(C_1-C_6 alquila), -OH, -CN, --COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' ou -C(O)NHR', em que cada R' é independentemente -H ou -C_1-C_6 alquila não substituída. A menos que indicado, o grupo C_3-C_8 cicloalquila monocíclica é não substituído.

Uma "C_3-C_8 cicloalcenila monocíclica" é um anel de hidrocarboneto não aromático contendo 3 - 8 átomos de carbono e com pelo menos uma dupla ligação endocíclica. Grupos C_3-C_8 cicloalcenila monocíclica re-

presentativos incluem, mas não se limitam a, ciclopropenila, ciclobutenila, 1,3-ciclobutadienila, ciclopentenila, 1,3-ciclopentadienila, cicloexenila, 1,3-cicloexadienila, cicloeptenila, 1,3-cicloeptadienila, 1,4-cicloeptadienila, -1,3,5-cicloeptatrienila, ciclooctenila, 1,3-ciclooctadienila, 1,4-ciclooctadienila, -1,3,5-ciclooctatrienila. Em uma modalidade, o grupo C_3-C_8 cicloalcenila monocíclica é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: grupos -C_1-C_6 alquila, -halo, -O-(C_1-C_6 alquila), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' ou -C(O)NHR', em que cada R' é independentemente -H ou -C_1-C_6 alquila não substituída. A menos que indicado, o grupo C_3-C_8 cicloalcenila monocíclica é não substituído.

O termo "heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos" se refere a: (1) uma cicloalquila monocíclica não aromática de 3 ou 4 elementos, em que um dos átomos de carbono do anel tenha sido substituído com um átomo de N, O ou S; ou (2) uma cicloalquila monocíclica não aromática de 5, 6 ou 7 elementos, em que 1 a 3 dos átomos de carbono do anel tenham sido independentemente substituídos com um átomo de N, O ou S. Em uma modalidade, um átomo de carbono de um heterociclo de 3 a 7 elementos é substituído com um grupo car-

bonila. Um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos pode estar ligado mediante um átomo de nitrogênio do anel ou de carbono do anel. Exemplos representativos de um grupo heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos incluem, mas não se limitam a, azepanila, aziridinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxolanila, imidazolidinila, imidazolinila, morfolinila, piperazinila, *N*-metilpiperazinila, piperidinila, *N*-metilpiperidinila, piranila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, *N*-metilpirrolidinila, *N*-benzilpirrolidinila, pirrolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tiomorfolinila e tritianila. Em uma modalidade, o grupo heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos é independentemente substituído em um o mais átomos de nitrogênio do anel ou de carbono do anel com um ou mais dos seguintes grupos: $-R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-(C(R^{13})_2)_sOR^{13}$ ou $-(C(R^{13})_2)_sN(R^{13})_2$, em que R^{13} e s são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I). Em outra modalidade, o grupo heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos é não substituído.

O termo "heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos" se refere a uma cicloalquila monocí-

clica aromática de 5 ou 6 elementos, em que de 1 a 4 dos átomos de carbono do anel foram substituídos com um átomo de N, O ou S. Os heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ou 6 elementos estão ligados mediante um átomo de carbono do anel. Exemplos representativos de um grupo heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos incluem, mas não se limitam a, furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirimidinila, pirazolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirrolila, tiazolila, tiadiazolila, tiofenila, triazinila, e triazolila. Em uma modalidade, o grupo heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos é independentemente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: $-R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-(C(R^{13})_2)_sOR^{13}$ ou $-(C(R^{13})_2)_sN(R^{13})_2$, em que R^{13} e s são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I). A menos que indicado, o grupo heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos é não substituído.

O termo "heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos" se refere a uma cicloalquila bicíclica aromática ou não aromática de 8 a 12 elementos, em que um ou ambos os anéis do sistema de anel bicíclico têm 1 - 4 de seus átomos de carbono do anel independentemente substituído com um átomo de N, O ou S. Estão incluídos

nessa classe heterociclos monocíclicos de 3 a 7 elementos que estejam fusionados a um anel benzeno. Um anel não aromático de um heterociclo monocíclico de 8 a 12 elementos está ligado mediante um átomo de nitrogênio do anel ou de carbono do anel. Um heterociclo monocíclico aromático de 8 a 12 elementos está ligado mediante um átomo de carbono do anel. Exemplos de heterociclos bicíclicos de 8 a 12 elementos incluem, mas não se limitam a, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, cinolinila, decaidroquinolinila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, isobenzofuranila, isoindazolila, isoindolila, isoindolinila, isoquinolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, quinoxalinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, e xantenila. Em uma modalidade, cada anel do grupo heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos pode ser substituído com um ou mais dos seguintes grupos: $-R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-OH$, $-OR^{13}$, $-(C(R^{13})_2)_sOR^{13}$ ou $-(C(R^{13})_2)_sN(R^{13})_2$, em que R^{13} e s são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I). A menos que

indicado, o grupo heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos é não substituído.

Um "sujeito" é um mamífero, por exemplo, um ser humano, camundongo, rato, cobaia, cão, gato, cavalo, vaca, porco ou primata não humao, como um macaco, chimpanzé, babuíno. Em uma modalidade, o macaco é um rhesus. Em uma modalidade, a sujeito é um ser humano.

A expressão "sal farmaceuticamente aceitável", conforme aqui usada, é um sal formado a partir de um ácido e um grupo nitrogênio básico de um dos derivados de dibenzonaftiridina. Sais ilustrativos incluem, mas não se limitam a, sais sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato, besilato, mesilato, canfor sulfonato e pamoate (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-OH-3-naftoato)).

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" também se refere a um sal preparado a partir de um derivado de dibenzonaftiridina com um grupo funcional á-

cido e uma base inorgânica ou orgânica farmaceuticamente aceitável. Bases adequadas incluem, mas não se limitam a, hidróxidos de metais alcalinos, como sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, como alumínio e zinco; amônia e aminas orgânicas, como mono-, di- ou trialquilaminas não substituídas ou hidróxi-substituídas; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(2-OH-alquilaminas inferiores), como mono-, bis- ou tris-(2-hidroxietil)amina, tris-(hidroximetil)metilamina ou 2-hidróxi-*tert*-butilamina ou N,N-di-alquila inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos, como arginina, lisina e outros. Um hidrato é outro exemplo de um sal farmaceuticamente aceitável.

Uma "quantidade eficaz", quando usada com relação a um derivado de dibenzonaftiridina, é uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir um transtorno proliferativo.

Uma "quantidade eficaz", quando usada com relação a outro agente anticâncer, é uma quantidade que

seja eficaz para tratar ou prevenir câncer isoladamente ou em combinação com um derivado de dibenzonaftiridina.

"Em combinação com" inclui a administração na mesma composição e em composições separadas. No último caso, o agente anticâncer é administrado durante o tempo em que o derivado de dibenzonaftiridina exerce seu efeito profilático ou terapêutico, ou vice-versa.

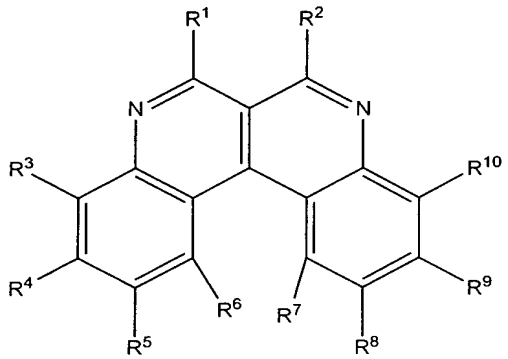
Algumas estruturas químicas são aqui representadas usando-se linhas em negrito e tracejadas para representar ligações químicas. Essas linhas em negrito e tracejadas representam a estereoquímica absoluta.

Exemplos ilustrativos dos derivados de dibenzonaftiridina são aqui descritos usando-se tanto as estruturas químicas, quanto os nomes químicos.

Usam-se aqui as seguintes abreviações, que têm as definições indicadas: BOC é carbamato de *tert*-butila, BSA é albumina sérica bovina, DIBAL é hidreto de diisobutilalumínio, DME é dimetoxietano, DMF é *N,N*-dimetilformamida, DMSO é dimetilsulfóxido, Et é etila, EtOAc é acetato de etila, EtOH é etanol, HPLC é cromatografia líquida de alto desempenho, Me é metila, MS é espectrometria de massa, NMP é *N*-metilpirrolidona, NMR é ressonância magnética nuclear, PBS é salina tamponada com fosfato (pH 7,4), e Ph é fenila.

Derivados de Dibenzonaftiridina de Fórmula (I)

A presente invenção apresenta derivados de dibenzonaftiridina de acordo com a Fórmula (I) abaixo:



(I)

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

em que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Em uma modalidade, R^1 é $-NH_2$.

Em outra modalidade, R^1 é $-NH(C_1-C_6$ alquila).

Em outra modalidade, R^2 é -H.

Em uma modalidade, R^1 é $-NH_2$, e R^2 é -H.

Em outra modalidade, R^1 é $-NH(C_1-C_6$ alquila), e R^2 é -H.

Em uma modalidade específica, R^1 é $-NHCH_3$.

Em outra modalidade específica, R^1 é -NHEt.

Em outra modalidade específica, R^1 é -OH, e R^2 é -H.

Em uma modalidade, R^1 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, R^1 é $-OCH_3$.

Em outra modalidade, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, R^3 é $-CH_3$.

Em outra modalidade, R^3 é -H.

Em ainda outra modalidade, R^3 é -Halo.

Em uma modalidade específica, R^3 é -Cl.

Em ainda outra modalidade, R^3 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em ainda outra modalidade, R^3 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, R^4 é -H.

Em uma modalidade específica, R^4 é $-NH_2$.

Em outra modalidade específica, R^4 é -ftalimid-1-ila.

Em uma modalidade, R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, R^8 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em outra modalidade, R^9 é $-OCH_3$ ou -OEt.

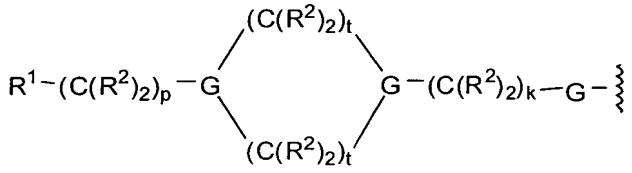
Em outra modalidade, R^9 é -Halo.

Em uma modalidade específica, R^9 é -F.

Em uma modalidade, pelo menos um de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} é $-Y-CH_2-Z-CH_2-Z$, em que Z é um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos, heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 ele-

mentos ou a heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos substituído ou não substituído.

Em uma modalidade, pelo menos um de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} é



em que R^1, R^2, G, k, p e t são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Em uma modalidade, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} não são simultaneamente hidrogênio.

Em outra modalidade, R^9 é $-OCH_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-O(CH_2)_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-O(CH_2)_2(C_3-C_8$ cicloalquila), ou $-O(CH_2)_3-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em outra modalidade, R^9 é $-NHCH_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-NH(CH_2)_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos) ou $-NH(CH_2)_3-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em outra modalidade, R^9 é $-N(CH_3)CH_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elemen-

tos), $-N(CH_3)(CH_2)_2$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos) ou $-N(CH_3)(CH_2)_3$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em uma modalidade, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H.

Em outra modalidade, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H.

Em outra modalidade, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, e R^3 é $-C_1$-C_6 alquila.

Em ainda outra modalidade, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H e R^3 é $-CH_3$.

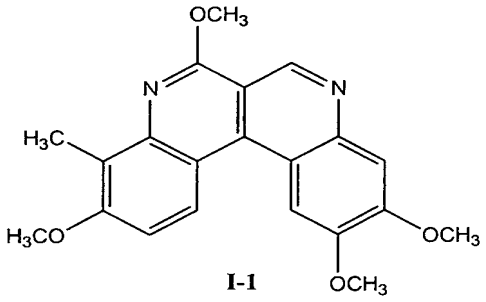
Em uma modalidade, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1$-C_6 alquila, e R^4 é $-NH_2$.

Em uma modalidade específica, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-CH_3$, e R^4 é $-NH_2$.

Em uma modalidade, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1$-C_6 alquila, R^4 é $-NH_2$, e R^8 é $-O$-C_1-C_6 alquila.

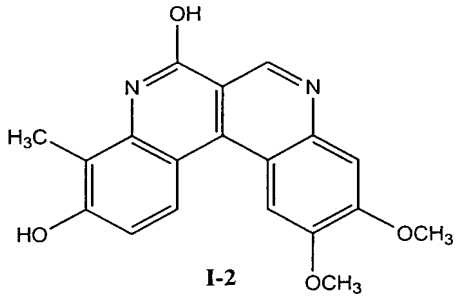
Em uma modalidade específica, R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-CH_3$, R^4 é $-NH_2$, e R^8 é $-OCH_3$.

Exemplos ilustrativos dos derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) incluem os compostos expostos abaixo:

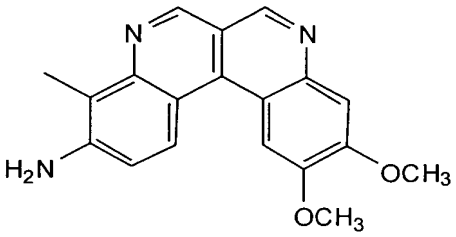


I-1

and



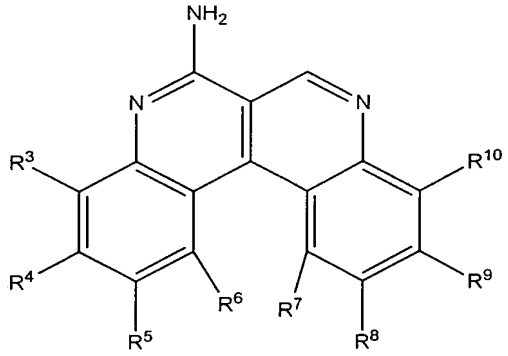
I-2



I-3

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I) têm a fórmula (Ia):



(Ia)

em que R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é $-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é $-CH_3$.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é -H.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é -Halo.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é -Cl.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^3 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é -H.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é $-NH_2$.

Em outra modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é -ftalimid-1-ila.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é -OH.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^4 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^8 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é $-OCH_3$ ou -OEt.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é -Halo.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é -F.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é $-OCH_2$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-O(CH_2)_2$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-O(CH_2)_2$(C_3-C_8 cicloalquila), ou $-O(CH_2)_3$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é $-NHCH_2$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-NH(CH_2)_2$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos) ou $-NH(CH_2)_3$-(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^9 é $-N(CH_3)CH_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos), $-N(CH_3)(CH_2)_2-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos) ou $-N(CH_3)(CH_2)_3-$(heterociclo não aromático monocíclico de 3 a 7 elementos).

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, e R^3 é $-C_1-C_6$ alquila.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, e R^3 é $-CH_3$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, e R^4 é $-NH_2$.

Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-CH_3$, e R^4 é $-NH_2$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-NH_2$, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

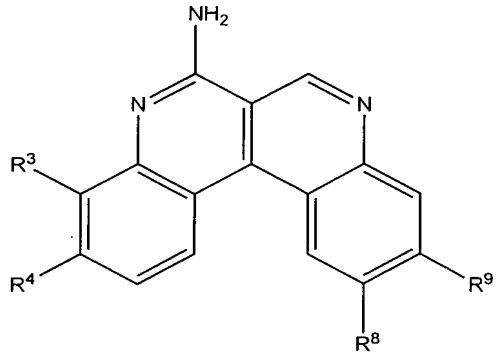
Em uma modalidade específica, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-CH_3$, R^4 é $-NH_2$, e R^8 é $-OCH_3$.

Em uma modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é -OH, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-OCH_3$, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em ainda outra modalidade, para os compostos de Fórmula (Ia), R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-NH_2$, R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila, e R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) têm a fórmula (Ib):



(Ib)

em que R^3, R^4, R^8 e R^9 são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

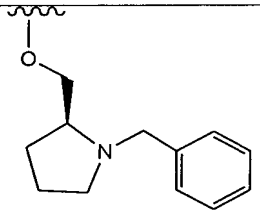
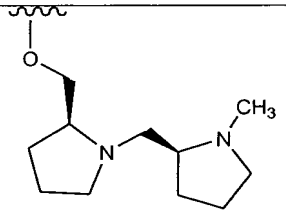
Exemplos ilustrativos adicionais dos derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) incluem os compostos de Fórmula (Ib) conforme expostos abaixo:

Composto	R^3	R^4	R^8	R^9
Ib-1	-H	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-2	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-3	$-CH_3$	$-NH_2$	-OEt	-OEt
Ib-4	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	-F
Ib-5	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-N(CH_3)-(CH_2)_3N(CH_3)_2$
Ib-6	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-N(CH_3)-(CH_2)_2N(CH_3)_2$
Ib-7	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH(CH_2)_3-$(1-metil-piperazin-4-ila)
Ib-8	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH(CH_2)_3-$(morfolin-4-ila)
Ib-9	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH(CH_2)_2-$(morfolin-4-

				ila)
Ib-10	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (morfolin-4-ila)
Ib-11	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_3-$ (morfolin-4-ila)
Ib-12	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH(CH_2)_3-$ (pirrolidin-1-ila)
Ib-13	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH(CH_2)_2-$ (pirrolidin-1-ila)
Ib-14	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH-(CH_2)_2N(CH_3)_2$
Ib-15	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-NH-(CH_2)_3N(CH_3)_2$
Ib-16	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-CH_2-$ (*N*-metil-piperidin-4-ila)
Ib-17	$-CH_3$	$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2OCH_3$	$-O-(CH_2)_2OCH_3$

Ib-18	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2Cl$
Ib-19	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (aziridin-1-ila)
Ib-20	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$
Ib-21	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$
Ib-22	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (pirrolidin-1-ila)
Ib-23	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2N(Et)_2$
Ib-24	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (piridin-2-ila)
Ib-25	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (*N*-metil-pirrolidin-2-ila)
Ib-26	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (piperidin-1-ila)
Ib-27	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_3N(Et)_2$
Ib-28	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (azepan-1-ila)

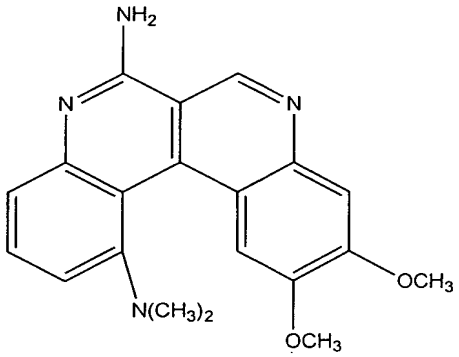
Ib-29	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_3-$ (piperidin-1-ila)
Ib-30	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2N(CH_3)-(CH_2)_2N(CH_3)_2$
Ib-31	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (indol-3-ila)
Ib-32	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (4-(*N*,*N*-dimetilamino)-fenila)
Ib-33	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ (*N*-metil-piperidin-4-ila)
Ib-34	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-OCH_2-$ (*N*-metil-piperidin-3-ila)
Ib-35	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_3-$ (pirrolidin-1-il-2-ona)
Ib-36	$-CH_3$	-ftalimid-	$-OCH_3$	$-OCH_3$

		1-ila		
Ib-37	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	-OH
Ib-38	-H	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-39	$-CH_3$	-H	$-OCH_3$	OCH_3
Ib-40	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$
Ib-41	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2C(CH_3)_3$
Ib-42	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_3-O-$ benzila
Ib-43	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	
Ib-44	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	
Ib-45	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ ciclopentila
Ib-46	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-$ ciclopropila
Ib-47	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2-Oet$
Ib-48	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	-OH

Ib-49	$-CH_3$	$-Cl$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-50	$-CH_3$	$-OH$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-51	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Ib-52	$-CH_3$	$-NH_2$	$-OCH_3$	$-O-(CH_2)_2OCH_3$

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

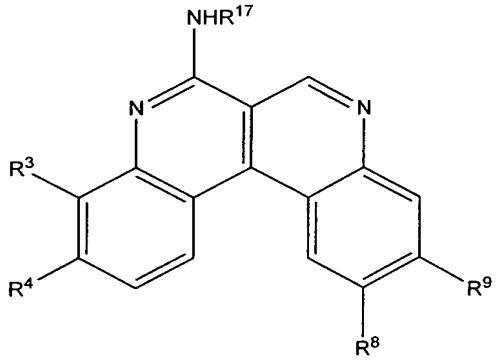
Um derivado de dibenzonaftiridina de Fórmula (Ib) ilustrativo adicional é o composto exposto abaixo:



Ib-53

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

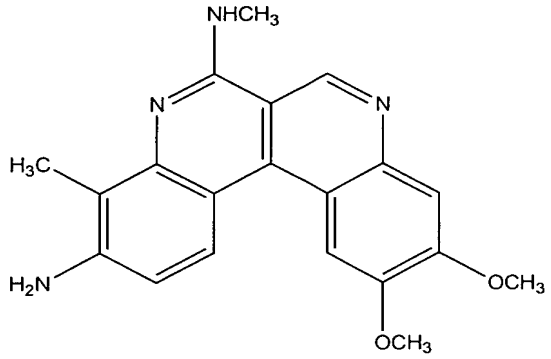
Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) têm a fórmula (Ic):



(Ic)

em que R^3, R^4, R^8, R^9 e R^{17} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Um exemplo ilustrativo adicional de um derivado de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) é o composto de Fórmula (Ic) conforme exposto abaixo:



Ic-1

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos também podem ser descritos usando-se a nomenclatura química, conforme exposto abaixo:

Composto	Nome Químico
I-1	2,3,7,10-tetrametóxi-9-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina
I-2	10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diol
I-3	10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridin-3-amina
Ib-1	10,11-dimetoxidibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridin-6-

	amina
Ib-2	10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-3	10,11-dietóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-4	10-fluoro-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-5	N^{10}-[3-(dimetilamino)propil]-11-metóxi-N^{10},4-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-6	N^{10}-[2-(dimetilamino)etil]-11-metóxi-N^{10},4-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-7	11-metóxi-4-metil-N^{10}-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-8	11-metóxi-4-metil-N^{10}-(3-morfolin-4-ilpropil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-9	11-metóxi-4-metil-N^{10}-(2-morfolin-4-iletil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-10	11-metóxi-4-metil-10-(2-morfolin-4-

	iletóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-11	11-metóxi-4-metil-10-(3-morfolin-4-ilpropóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-12	11-metóxi-4-metil-N^{10}-(3-pirrolidin-1-ilpropil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-13	11-metóxi-4-metil-N^{10}-(2-pirrolidin-1-iletil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-14	N^{10}-[2-(dimetilamino)etil]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-15	N^{10}-[3-(dimetilamino)propil]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina
Ib-16	11-metóxi-4-metil-10-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-17	10,11-bis(2-metoxietóxi)-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-18	10-(2-cloroetóxi)-11-metóxi-4-

	metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-19	10-(2-aziridin-1-iletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-20	10-[2-(dimetilamino)etóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-21	10-[3-(dimetilamino)propóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-22	11-metóxi-4-metil-10-(2-pirrolidin-1-iletóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-23	10-[2-(dietilamino)etóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-24	11-metóxi-4-metil-10-(2-piridin-2-iletóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-25	11-metóxi-4-metil-10-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etóxi]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-26	11-metóxi-4-metil-10-(2-piperidin-1-iletóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-27	10-[3-(dietilamino)propóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina

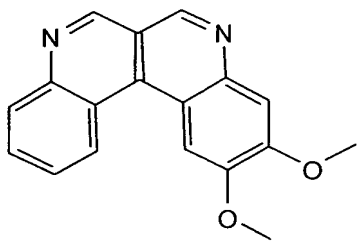
Ib-28	10-(2-azepan-1-iletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-29	11-metóxi-4-metil-10-(3-piperidin-1-ilpropóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-30	10-{2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]etóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-31	10-[2-(1*H*-indol-3-il)etóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-32	10-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-33	11-metóxi-4-metil-10-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-34	11-metóxi-4-metil-10-[(1-metilpiperidin-3-il)metóxi]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-35	1-{3-[(7,10-diamino-2-metóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-il)óxi]propil}pirrolidin-2-one
Ib-36	2-(6-amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-il)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione

Ib-37	10-amino-3-metóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-2-ol
Ib-38	10,11-dimetoxidibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-39	10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina
Ib-40	11-metóxi-4-metil-10-(3-metilbutóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-41	10-(3,3-dimetilbutóxi)-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-42	10-[3-(benziloxi)propóxi]-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-43	10-{[(2*S*)-1-benzilpirrolidin-2-il]metóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-44	11-metóxi-4-metil-10-[((2*S*)-1-{[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metil}pirrolidin-2-il)metóxi]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-45	10-(2-ciclopentiletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-46	10-(2-ciclopropiletóxi)-11-metóxi-4-

	metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-47	10-(2-etoxietóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo [*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-48	7,10-diamino-2-metóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-ol
Ib-49	3-cloro-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina
Ib-50	6-amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-ol
Ib-51	3,10,11-trimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina
Ib-52	11-metóxi-10-(2-metoxietóxi)-4-metildibenzo [c,f]-2,7-naftiridina-3,6-diamina
Ib-53	10,11-dimetóxi-N^1,N^1-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-1,6-diamina
Ic-1	10,11-dimetóxi-*N*-6,4-dimetildibenzo[c,f]-2,7-naftiridina-3,6-diamina

e seus sais ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis.

Outros composto de Fórmula (I) ilustrativo é:



I-4,

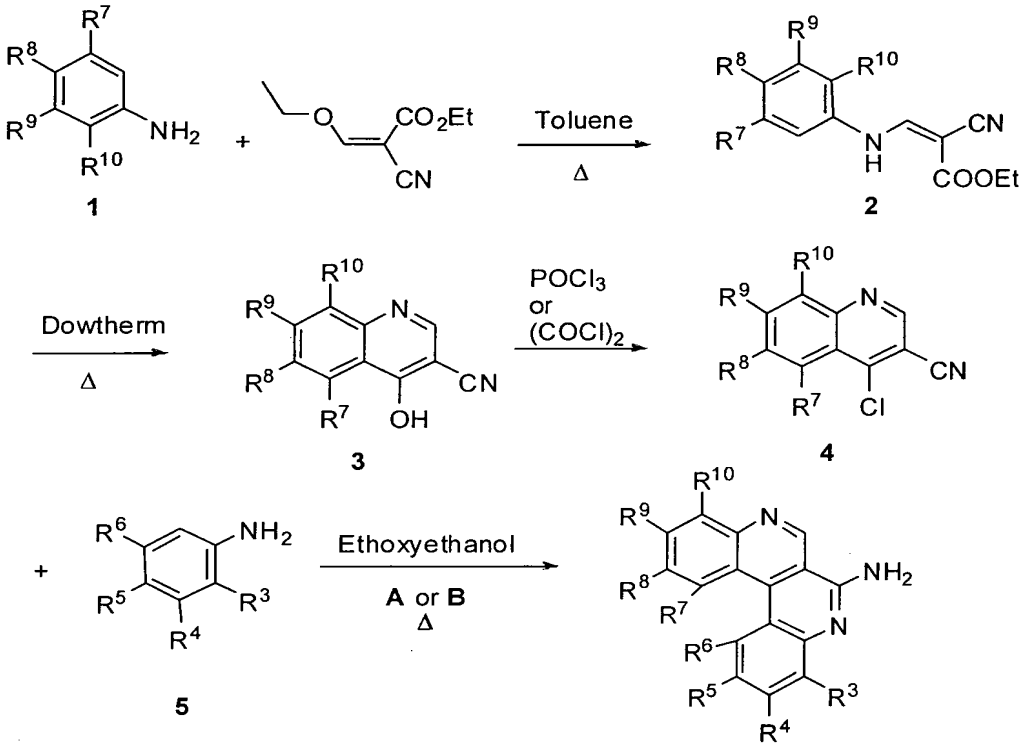
que podem ser alternativamente descrito como 2,3-dimetoxidibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina.

Métodos Para a Preparação dos Derivados de Dibenzonaftiridina

Exemplos de vias sintéticas que são utilizáveis para a preparação de derivados de dibenzonaftiridina são apresentados nos Exemplos abaixo e generalizados nos Esquemas 1 - 4.

O Esquema 1 ilustra um método utilizável para a preparação dos derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I), em que R^1 é $-NH_2$, R^2 é -H, e R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Esquema 1



Derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I), em que R^1 é $-NH_2$ e R^2 é -H

em que R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I), R^1 é $-NH_2$, e R^2 é -H. A corresponde ao Método A, que é descrito abaixo, e B corresponde ao Método B, que também é descrito abaixo.

Um composto de anilina de Fórmula 1 pode ser reagido com etil-(etoximetileno)-cianoacetato para fornecer um composto de nitrila de Fórmula 2. Um composto

de Fórmula 2 pode, então, sofrer uma ciclização térmica, para fornecer um composto de quinolinona substituído de Fórmula 3. O composto de Fórmula 3 pode ser, então, clorado, por exemplo, usando-se oxicloreto de fósforo ou cloreto de oxalila, com ou sem calor, para fornecer um composto de cloro de Fórmula 4, que pode ser adicionalmente reagido com um composto de anilina de Fórmula 5, com aquecimento sob condições não microondas (método A) ou usando-se radiação de microondas (método B), em um solvente de elevado ponto de ebulição, como etoxietanol, ou puro, para fornecer compostos de Fórmula (I), em que R^1 é $-NH_2$, e R^2 é -H. Os solventes e reagentes, que incluem materiais de partida e intermediários, usandos em todos os esquemas pretendem ser ilustrativos.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos para a síntese de compostos de Fórmula I, que incluem o aquecimento de reagentes químicos em solventes de elevado ponto de ebulição, opcionalmente aplicando-se radiação de microondas.

Em uma modalidade do método B, as reações foram realizadas usando-se radiação de microondas a uma potência de menos de 500 Watts e uma pressão de menos de 2,8 kg/cm^2 (40 psi). Em outra modalidade, as reações

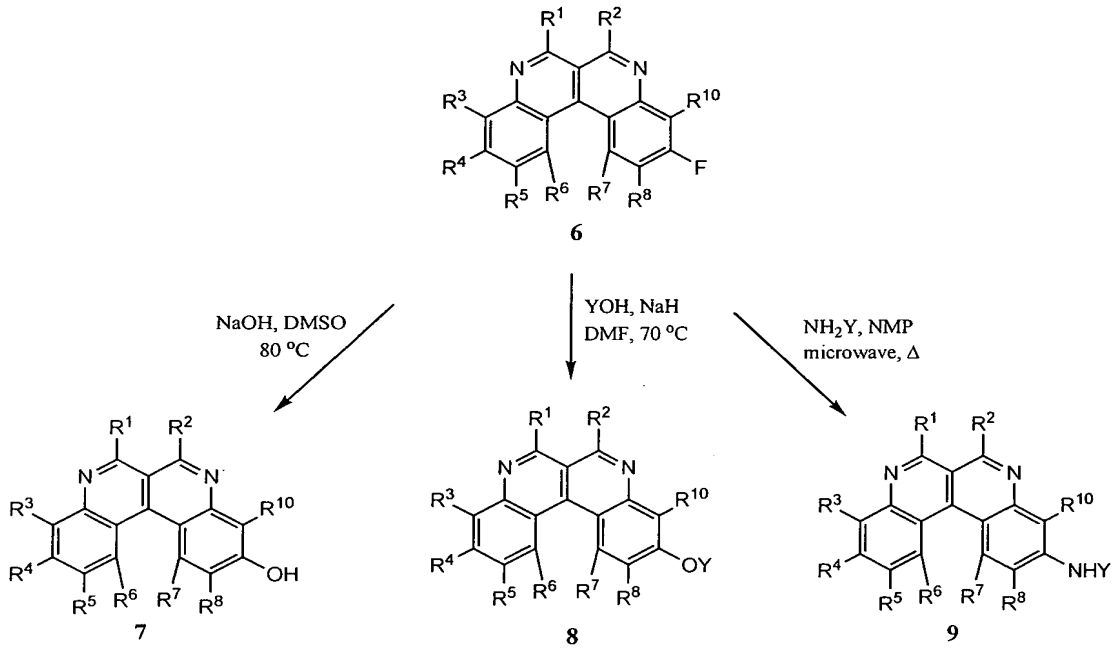
são realizadas usando-se radiação de microondas com uma potência de menos de 300 Watts e uma pressão de menos de 1,4 kg/cm^2 (20 psi).

Em uma modalidade, usam-se solventes de elevado ponto de ebulição na síntese de compostos de Fórmula (I). Os intermediários podem ser dissolvidos ou postos em suspensão nesses solventes. Os solventes podem ter um ponto de ebulição, a temperatura e pressão padronizadas, de 100°C ou mais, por exemplo, de até 200°C ou 300°C, como nitrobenzeno, orto diclorobenzeno, éter difenílico, polietileno glicol ou etoxioxietanol.

Em uma modalidade, o método A e o método B também incluem o uso de um catalisador de próton, como cloridrato de piridina, ácido para-tolueno sulfônico, PPTS, uma combinação deles ou similares.

O Esquema 2 ilustra métodos utilizáveis para a preparação dos compostos de Fórmula (I), em que um ou mais de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} é -OH, -OY ou -NHY, em que Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

Esquema 2



em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I), e Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

Um composto fluoro-substituído de Fórmula 6 pode ser reagido com: (i) NaOH em DMSO para fornecer os compostos hidróxi-substituídos correspondentes de Fórmula 7; (ii) um composto de Fórmula YOH na presença de uma base adequada, como NaH, para fornecer os compostos alcóxi-substituídos correspondentes de Fórmula 8; ou (iii) um composto de Fórmula NH_2Y sob condições de microondas em NMP para fornecer os compostos amino-

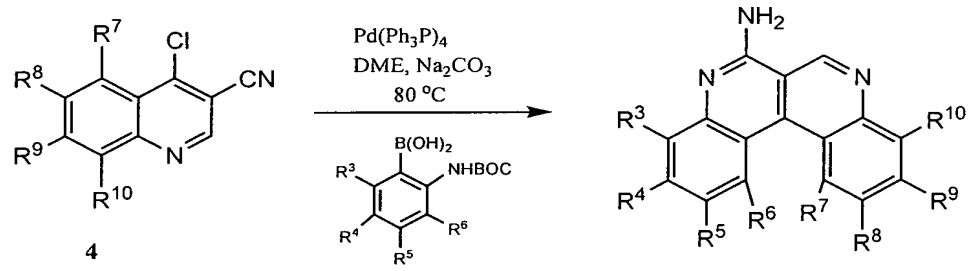
substituídos de Fórmula 9. Embora os métodos descritos no Esquema 2 ilustrem especificamente transformações químicas no grupo R^9 dos derivados de dibenzonaftiridina, deve-se entender que os métodos descritos no Esquema 2 são métodos genéricos, que são utilizáveis para preparar os derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que um ou mais de quaisquer dos grupos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} podem ser substituídos com um grupo-OH, -OY ou -NHY, em que Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

Além disso, um composto de Fórmula 6 pode ser reagido: (i) com um composto de Fórmula NaSH na presença de uma base para fornecer derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que um ou mais de quaisquer dos grupos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são substituídos com um grupo -SH, ou (ii) com um composto de Fórmula HSY na presença de uma base para fornecer derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que um ou mais de quaisquer dos grupos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são substituídos com um grupo -SY, em que Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

O Esquema 3 ilustra um método utilizável para a preparação dos derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que R^1 é $-NH_2$, R^2 é -H, e R^3, R^4, R^5, R^6,

R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Esquema 3



Dibenzonaphthyridine Deriviatives of formula (I) wherein R^1 is $-NH_2$ and R^2 is -H.

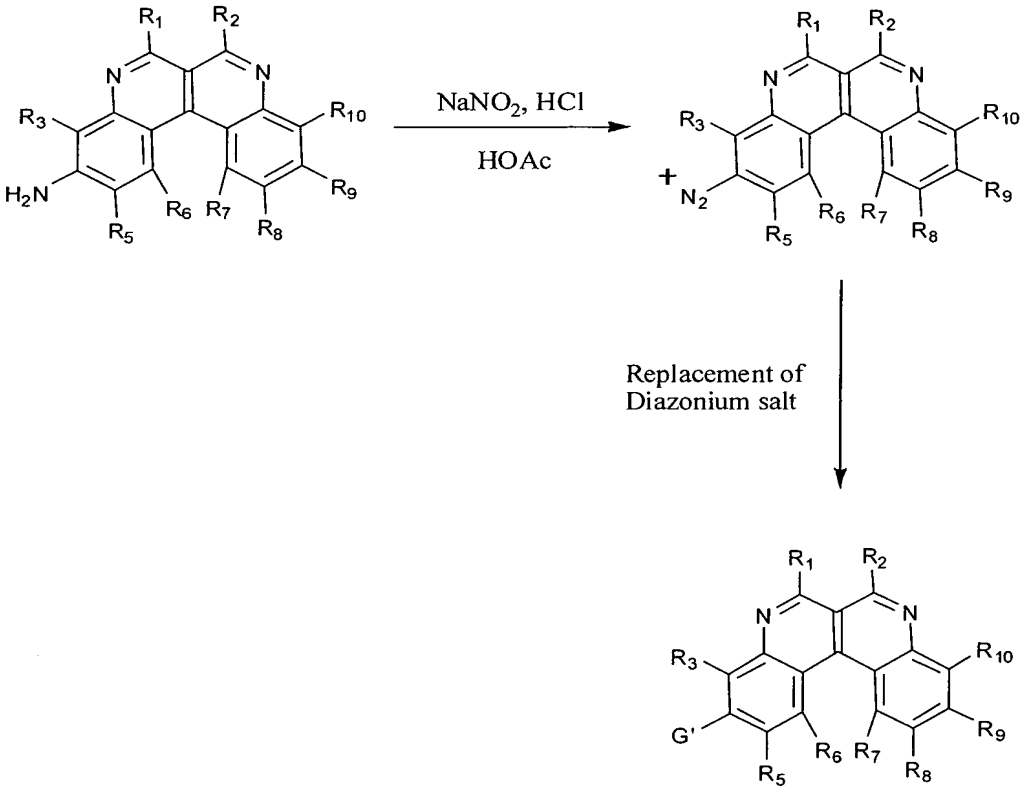
Derivados de dibenzonaftiridina de fórmula (I) em que R^1 é $-NH_2$, e R^2 é -H.

em que R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I).

Um composto de nitrila de Fórmula 4 pode ser acoplado de maneira cruzada com um composto de ácido fenil borônico de Fórmula 10 usando-se condições de acoplamento de Suzuki conforme descritas, por exemplo, em Miyaura *et al.*, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995), para fornecer derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que R^1 é $-NH_2$, R^2 é -H, e R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I). Alternativamente, podem-se usar sais de césio, em vez de carbonato de sódio, como carbonato de césio ou fluoreto de césio.

O Esquema 4 ilustra um método utilizável para a preparação de derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I), em que um ou mais de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} é -Halo, -CN, $-SO_2Cl$, $-CH_3$, vinila, ou -C(O)-Y, e Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

Esquema 4



Dibenzonaphthyridine deriavatives of Formula (I), wherein G' is -halo, -CN, $-SO_2Cl$, $-CH_3$, vinyl, or -C(O)-Y

Substituição de sal de diazônio

Derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I), em que G' é -halo, -CN, $-SO_2Cl$, $-CH_3$, vinila ou -C(O)-Y

em que R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são conforme acima definidos para os compostos de Fórmula (I), G' é -Halo, -CN, $-SO_2Cl$, $-CH_3$, vinila, ou -C(O)-Y, e Y é $-C_1$-C_6 alquila, $-C_2$-C_6 alcenila, $-C_2$-C_6 alcinila ou -fenila.

Um composto amino-substituído de Fórmula 11 (que pode ser preparado usando-se os métodos descritos no Esquema 1) pode ser diazotizado usando-se, por exemplo, $NaNO_2$ para fornecer um intermediário diazo de Fórmula 12. Veja March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms e Structure*, Quarta Edição, John Wiley and Sons, p. 635-637 (1992). O sal de diazônio de Fórmula 12 pode ser, então, substituído com inúmeros grupos funcionais conforme descrito em March, p. 723-725, para fornecer um derivado de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que um ou mais dos grupos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são substituídos com -halo, -CN, $-SO_2Cl$, -metila, -vinila, ou $-C(O)(C_1$-C_6 alquila). Embora os métodos descritos no Esquema 2 ilustrem especificamente transformações químicas no grupo R^4 dos derivados de dibenzonaftiridina, deve-se entender que os métodos descritos no Esquema 4 são métodos genéricos, que são utilizáveis para preparar os derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I) em que um ou mais de R^3, R^4, R^5,

R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são -Halo, -CN, $-SO_2Cl$, $-CH_3$, vinila, ou -C(O)-Y, e Y é $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila ou -fenila.

Os Compostos que podem ser preparados usando-se os métodos apresentados acima nos Esquemas 1 - 4 podem ser derivatizados usando-se métodos conhecidos por aqueles versados na técnica de síntese orgânica, para fornecer toda a gama de derivados de dibenzonaftiridina de Fórmula (I).

Métodos de Uso dos Derivados de Dibenzonaftiridina

De acordo com a invenção, os derivados de dibenzonaftiridina são administrados a um sujeito necessitado de tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo.

Métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo

Um transtorno proliferativo pode ser tratado ou prevenido por administração de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.

Transtornos proliferativos que podem ser tratados ou prevenidos por administração de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina incluem, mas não se limitam a, câncer, fibróides uterinos, hi-

perplasia prostática benigna, polipose adenomatose familiar, neuro-fibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, reestenose após angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatriz hipertrófica, uma doença inflamatória do intestino, rejeição de transplantes, choque endotóxico, uma infecção fúngica, uma condição associada a apoptose ou uma doença proliferativa que seja dependente da atividade de PDK-1.

Em uma modalidade, o transtorno proliferativo é câncer.

Em outra modalidade, o transtorno proliferativo é um transtorno proliferativo que seja dependente da atividade de PDK-1.

Métodos Para o Tratamento ou Prevenção de Câncer

Os derivados de dibenzonaftiridina podem ser usados para tratar ou prevenir câncer.

A invenção apresenta métodos para o tratamento ou prevenção de câncer, compreendendo a administração a um sujeito necessitado desse tratamento ou prevenção de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.

Exemplos de cânceres tratáveis ou preveníveis com os derivados de dibenzonaftiridina incluem, mas não se limitam a, um câncer que expresse PDK-1, os cânceres apresentados abaixo na Tabela 1 e suas metástases.

TABELA 1

Tumores sólidos, incluindo, mas não limitados a:

fibrossarcoma

mixossarcoma

lipossarcoma

condrossarcoma

sarcoma osteogênico

cordoma

angiossarcoma

endoteliossarcoma

linfangiossarcoma

linfangioendoteliossarcoma

sinovioma

mesotelioma

tumor de Ewing

leiomiossarcoma

rabdomiossarcoma

câncer de cólon

câncer colo-retal

câncer de rim

câncer pancreático

câncer ósseo

câncer de mama

câncer de ovário

câncer de próstata

câncer de esôfago

câncer de estômago

câncer oral

câncer nasal

câncer de garganta

carcinoma de células escamosas

carcinoma de células basais

adenocarcinoma

carcinoma de glândulas sudoríparas

carcinoma de glândulas sebáceas

carcinoma papilar

adenocarcinomas papilares

cistadenocarcinoma

carcinoma medular

carcinoma broncogênico

carcinoma de células renais

hepatoma

carcinoma de ducto biliar

coriocarcinoma

seminoma

carcinoma embrionário

tumor de Wilms

câncer cervical

câncer uterino

câncer testicular

carcinoma pulmonar de células pequenas

carcinoma de bexiga

câncer de pulmão

carcinoma epitelial

câncer de pele

melanoma

neuroblastoma

retinoblastoma

Cânceres transportados pelo sangue, incluindo, mas não limitados a:

leucemia linfobástica aguda ("ALL")

leucemia de células B linfobástica aguda

leucemia de células T linfobástica aguda

leucemia mieloblástica aguda ("AML")

leucemia pró-mielocítica aguda ("APL")

leucemia monoblástica aguda

leucemia eritroleucêmica aguda

leucemia megacarioblástica aguda

leucemia mielomonocítica aguda

leucemia não linfocítica aguda

leucemia não diferenciada aguda

leucemia mielocítica crônica ("CML")

leucemia linfocítica crônica ("CLL")

leucemia de células pilosas

mieloma múltiplo

Linfomas:

doença de Hodgkin

Linfomas não Hodgkin:

mieloma múltiplo

macroglobulinemia de Waldenström

doença da cadeia pesada

policitemia vera

Cânceres do SNC e cérebro:

glioma

astrocitoma pilocítico

astrocitoma

astrocitoma anaplásico

glioblastoma multiforme

meduloblastoma

craniofaringioma

ependimoma

pinealoma

hemangioblastoma

neuroma acústico

oligodendroglioma

meningioma

schwanoma vestibular

adenoma

tumor de cérebro metastático

meningioma

tumor espinhal

medulloblastoma

Em uma modalidade, o câncer é câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colo-retal, câncer de próstata, uma leucemia, um linfoma, um câncer de pele, um câncer do cérebro, um câncer do sistema nervoso central, câncer de ovário, câncer uterino, câncer de estômago, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de rim, câncer de fígado ou um câncer de cabeça e pescoço.

Em outra modalidade, o câncer é câncer metastático.

Em ainda outra modalidade, o câncer é a câncer que expressa PDK-1.

Em ainda outra modalidade, o sujeito sofreu anteriormente ou está atualmente sofrendo tratamento de câncer. Esses tratamentos prévios incluem, mas não se limitam a, quimioterapia anterior, terapia de radiação, cirurgia ou imunoterapia, como vacinas de câncer.

Os derivados de dibenzonaftiridina também são utilizáveis para o tratamento ou prevenção de um câncer causado por um vírus. Esses vírus incluem o vírus do papiloma humano, que pode levar a câncer cervical (veja, por exemplo, Hernandez-Avila *et al.*, Archives of Medical Research (1997) 28:265-271); vírus de Epstein-Barr (EBV), que pode levar a linfoma (veja, por exemplo, Herrmann *et al.*, J Pathol (2003) 199(2):140-5); vírus da hepatite B ou C, que pode levar a carcinoma de fígado (veja, por exemplo, El-Serag, J Clin Gastroenterol (2002) 35(5 Suppl 2):S72-8); vírus da leucemia de células T humanas (HTLV)-I, que pode levar a uma leucemia de células T (see por exemplo, Mortreux *et al.*, Leukemia (2003) 17(1):26-38); infecção por herpesvírus-8 humano, que pode levar ao sarcoma de Kaposi (veja, por exemplo, Kadow *et al.*, Curr Opin Investig Drugs (2002) 3(11):1574-9); e infecção pelo Vírus da Imunode-

ficiência Humana (HIV), que pode levar a câncer como conseqüência da imunodeficiência (veja, por exemplo, Dal Maso *et al.*, Lancet Oncol (2003) 4(2):110-9).

Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser administrados para prevenir a progressão de um câncer, incluindo, mas não limitados a, os cânceres relacionados na Tabela 1. Esse uso profilático inclui aquele em que tenha ocorrido crescimento celular não neoplásico consistindo em hiperplasia, metaplasia ou, mais particularmente, displasia.

Alternativamente ou além da presença de crescimento celular anormal caracterizado como hiperplasia, metaplasia ou displasia, a presença de uma ou mais características de um fenótipo transformado, ou de um fenótipo maligno, apresentado *in vivo* ou apresentado *in vitro* por uma amostra de células de um sujeito pode indicar que é desejável a administração profilática/terapêutica dos derivados de dibenzonaftiridina. Essas características de um fenótipo transformado incluem alterações na morfologia, fixação mais solta ao substrato, perda inibição por contato, perda de dependência da ancoragem, liberação de protease, transporte de açúcar aumentado, exigência de soro diminuída, expressão de antígenos fetais, desaparecimento da proteína de su-

perfície de 250.000 daltons e outras (veja também *id.*, nas pp. 84-90 para características associadas a um fenótipo transformado ou maligno).

Em uma modalidade específica, leucoplaquia, uma lesão hiperplásica ou displásica de aparência benigna do epitélio, ou doença de Bowen, um carcinoma *in situ*, é tratável ou prevenível de acordo com os presentes métodos.

Em outra modalidade, doença fibrocística (hiperplasia cística, displasia mamária, particularmente adenose (hiperplasia epitelial benigna)) é tratável ou prevenível de acordo com os presentes métodos.

Em outras modalidades, um sujeito que exiba um ou mais dos seguintes fatores predisponentes de malignidade pode receber a administração de uma quantidade de um derivado de dibenzonaftiridina que seja eficaz para tratar ou prevenir câncer: uma translocação cromossômica associada a uma malignidade (por exemplo, o cromossomo Philadelphia para leucemia mielogênica crônica, t(14;18) para linfoma folicular); polipose familiar ou síndrome de Gardner; gamopatia monoclonal benigna; um parentesco de primeiro grau com pessoas com um câncer ou doença pré-cancerosa que mostre um padrão de herança mendeliana (genética) (por exemplo, polipose

familiar do cólon, síndrome de Gardner, exostose hereditária, adenomatose poliendócrina, carcinoma de tireóide medular com produção amilóide e feocromocitoma, síndrome de Peutz-Jeghers, neurofibromatose de Von Recklinghausen, retinoblastoma, tumor do corpo carotídeo, melanocarcinoma cutâneo, melanocarcinoma intraocular, xeroderma pigmentoso, ataxia telangiectasia, síndrome de Chediak-Higashi, albinismo, anemia aplásica de Fanconi e síndrome de Bloom; e exposição a carcinógenos (por exemplo, tabagismo, exposição a fumaça de segunda mão e inalação ou contato com certas substâncias químicas).

Quimioterapia de Combinação Para o Tratamento de Câncer

Em uma modalidade, os presentes métodos para tratamento de câncer ou prevenção de câncer também compreendem a administração de outro agente anticâncer.

Em uma modalidade, a presente invenção apresenta métodos para o tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, o método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de: (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer.

Em uma modalidade, (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer são admi-

nistrados em doses comumente empregadas quando esses agentes são usados como monoterapia para o tratamento de câncer.

Em outra modalidade, (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer agem sinergicamente e são administrados em doses que sejam menores que as doeses comumente empregadas quando esses agentes são usados como monoterapia para o tratamento de câncer.

A dosagem do (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer administrado, assim como o cronograma de dosagem podem depender de vários parâmetros, incluindo, mas não limitados a, o câncer que está sendo tratado, a saúde geral do sujeito e o critério do médico encarregado.

Um derivado de dibenzonaftiridina pode ser administrado antes da (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas antes), concomitantemente com ou subseqüentemente à (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas,

72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas depois) administração de outro agente anticâncer a um sujeito necessitado. Em várias modalidades, i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer são administrados com 1 minuto entre eles, 10 minutos entre eles, 30 minutos entre eles, menos de 1 hora entre eles, 1 hora a 2 horas entre eles, 2 horas a 3 horas entre eles, 3 horas a 4 horas entre eles, 4 horas a 5 horas entre eles, 5 horas a 6 horas entre eles, 6 horas a 7 horas entre eles, 7 horas a 8 horas entre eles, 8 horas a 9 horas entre eles, 9 horas a 10 horas entre eles, 10 horas a 11 horas entre eles, 11 horas a 12 horas entre eles, no máximo 24 horas entre eles, ou no máximo 48 horas entre eles. Em uma modalidade, (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer são administrados até 3 horas entre si. Em outra modalidade, (i) um derivado de dibenzonaftiridina e (ii) outro agente anticâncer são administrados 1 minuto a 24 horas entre eles.

Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e uma quantidade eficaz de outro agente anticâncer estão presentes na mesma composição. Em uma modalidade, essa composição é utili-

zável para administração oral. Em outra modalidade, essa composição é utilizável para administração intravenosa.

Cânceres que podem ser tratados ou prevenidos pela administração de um derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer incluem, mas não se limitam a, a lista de cânceres apresentada na Tabela 1.

Em uma modalidade, o câncer é câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colo-retal, câncer de próstata, uma leucemia, um linfoma, um câncer de pele, um câncer do cérebro, um câncer do sistema nervoso central, câncer de ovário, câncer uterino, câncer de estômago, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de rim, câncer de fígado ou um câncer de cabeça e pescoço.

O derivado de dibenzonaftiridina e o outro agente anticâncer podem agir aditiva ou sinergicamente. Uma combinação sinérgica de um derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer poderia permitir o uso de menores dosagens de um ou de ambos esses agentes e/ou dosagens menos freqüentes de um ou de ambos os derivados de dibenzonaftiridina e outros agentes anticâncer e/ou a administração dos agentes menos freqüentemente pode reduzir a toxicidade associada à administração dos agentes a um sujeito, sem reduzir a eficácia

dos agentes no tratamento de câncer. Além disso, um efeito sinérgico poderia resultar em melhor eficácia desses agentes no tratamento de câncer e/ou a redução de quaisquer efeitos adversos ou indesejáveis associados ao uso de qualquer agente isoladamente.

Em uma modalidade, um derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer agente sinergicamente quando administrados em doses tipicamente empregados quando esses agentes são usados como monoterapia para o tratamento de câncer. Em outra modalidade, um derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer agem sinergicamente quando administrados em doses que sejam menores que as doses tipicamente empregadas quando esses agentes são usados como monoterapia para o tratamento de câncer.

Em uma modalidade, a administração de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e uma quantidade eficaz de outro agente anticâncer inibe a resistência de um câncer ao derivado de dibenzonaftiridina e/ou ao outro agente anticâncer. Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido.

Em uma modalidade, outros agentes anticâncer utilizáveis nos métodos e composições da presente invenção incluem, mas não se limitam a, um fármaco rela-

cionado na Tabela 2 ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

TABELA 2

Agentes de alquilação	
Mostardas nitrogenadas:	Ciclofosfamida
	Ifosfamida
	Trofosfamida
	Clorambucil
Nitrosouréias:	Carmustina (BCNU)
	Lomustina (CCNU)
Alquilsulfonatos:	Busulfan
	Treosulfan
Triazenos:	Dacarbazina
	Procarbazina
	Temozolomida
Complexos de platina:	Cisplatina
	Carboplatina
	Aroplatina
	Oxaliplatina
Plantas Alcalóides	
Alcalóides da vinca:	Vincristina
	Vinblastina
	Vindesina
	Vinorelbina

Taxanos:	Paclitaxel
	Docetaxel
Inibidores da DNA Topoisomerase	
Epipodofilinas:	Etoposida
	Teniposida
	Topotecan
	Irinotecan
	9-aminocamptotecina
	Camptotecina
	Crisnatol
Mitomicinas:	Mitomicina C
Anti-folatos	
Inibidores de DHFR:	Metotrexato
	Trimetrexato
Inibidores de IMP desidrogenase:	Ácido micofenólico
	Tiazofurin
	Ribavirin
	EICAR
Inibidores da ribonucleotídeo redutase:	Hidroxiuréia
	Deferoxamina

Análogos de pirimidina

Análogos de uracila:	5-Fluorouracila
	Fluoxuridina
	Doxifluridina
	Ralitrexed
Análogos de citosina:	Citarabine
	Citosina arabinosida
	Fludarabina
	Gemcitabina
	Capecitabina
Análogos de purina:	Mercaptopurina
	Tioguanina
	O-6-benzilguanina
Antimetabólitos de DNA:	3-HP
	2´-desóxi-5-fluorouridina
	5-HP
	alfa-TGDR
	glicinato de afidicolina
	ara-C
	5-aza-2´-desoxicitidina
	beta-TGDR
	ciclocitidina
	guanazol

	inosina glicodialdeído
	macebecina II
	Pirazoloimidazol
Terapias hormonais	
Antagonistas de receptores:	
Antiestrogênios:	Tamoxifen
	Raloxifeno
	Megestrol
Agonistas de LHRH:	Goserelina
	Acetato de leuprolida
Antiandrogênios:	Flutamida
	Bicalutamida
Retinóides/Deltóides	
	Ácido cis-retinóico
Derivado de vitamina A:	Ácido retinóico todo
	trans (ATRA-IV)
Análogos de vitamina D3:	EB 1089
	CB 1093
	KH 1060
Terapias fotodinâmicas:	Vertoporfina (BPD-MA)
	Ftalocianina
	Fotossensibilizador Pc4
	Demetóxi-hipocrelina A
	(2BA-2-DMHA)

Citocinas:	Interferon-α
	Interferon-β
	Interferon-γ
	Tumor necrosis factor
	Interleukin-2
Inibidores da angiogênese:	Angiostatina (fragmento de plasminogênio)
	Antitrombina III antiangiogênica
	Angiozima
	ABT-627
	Bay 12-9566
	Benefin
	Bevacizumab
	BMS-275291
	Inibidor derivado de cartilagem (CDI)
	CAI
	Fragmento do complemento
	CD59
	CEP-7055
	Col 3
	Combretastatina A-4

Endostatina (fragmento XVIII do colágeno)

Fragmento de fibronectina

Gro-beta

Halofuginona

Heparinases

Fragmento hexassacarídico de heparina

HMV833

Gonadotropina coriônica humana (hCG)

IM-862

Interleucinas

Kringle 5 (fragmento de plasminogênio)

Marimastat

Inibidores de metaloproteinase

2-Metoxiestradiol

MMI 270 (CGS 27023A)

MoAb IMC-1C11

Neovastat

NM-3

Panzem

PI-88

Inibidor da ribonuclease placentária

Inibidor do ativador de plasminogênio

Fator plaquetário-4 (PF4)

Prinomastat

Fragmento de 16kD de prolactina

Proteína relacionada a proliferina (PRP)

PTK 787/ZK 222594

Retinóides

Solimastat

Squalamina

SS 3304

SU 5416

SU6668

SU11248

Tetraidrocortisol-S

Tetratiomolibdato

Talidomida

Trombospondina-1 (TSP-1)

TNP-470

Fator de crescimento transformador-beta (TGF-β)

Vasculostatina

Vasostatina (fragmento de calreticulina)

ZD6126

ZD 6474

Inibidores da farnesil transferase (FTI)

Bisfosfonatos

Agentes antimitóticos:

Alocolchicina

Halicondrina B

Colcicina

Derivado de colchicina

dolastatina 10

Maytansina

Rhizoxina

Tiocolchicina

Tritil cisteína

Outros:

Inibidores de isoprenila-

ção:	
Neurotoxinas dopaminérgicas:	Íon 1-metil-4-fenilpiridínio
Inibidores do ciclo celular:	Staurosporina
Actinomicinas:	Actinomicina D
	Dactinomicina
Bleomicinas:	Bleomicina A2
	Bleomicina B2
	Peplomicina
Antraciclinas:	Daunorubicina
	Doxorubicina
	Idarubicina
	Epirubicina
	Pirarubicina
	Zorubicina
	Mitoxantrona
Inibidores de MDR:	Verapamil
Inibidores de Ca^{2+}ATPase:	Tapsigargina

Outros agentes anticâncer adequados adicionais, utilizáveis nos métodos e composições da presente invenção incluem, mas não se limitam a, abiraterona,

acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, acilfulveno, adecipenol, adozelesina, aldesleucina, um antagonista de ALL-TK, altretamina, ambamustina, ambomicina, ametantrona, amidox, amifostina, aminoglutetimida, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, um inibidor de angiogênese, antarelix, antramicina, um modulador do gene de apoptose, ácido apurínico, ara-CDP-DL-PTBA, arginina desaminase, L-asparaginase, asperlina, asulacrina, atamestana, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azacitidina, azasetron, azatoxina, azetepa, azatirosina, azotomicina, batimastat, benzodepa, bisantreno, bisnafida, bizelesina, brequinar, bropirimina, balanol, um antagonista de BCR/ABL, beta-aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, bisaziridinilspermina, bisnafida, bistrateno A, bizelesina, calcipotriol, calfostina C, calusterona, canaripox IL-2, carubicina, carboxiamidotriazol, CaRest M3, CARN 700, carzelesina, castanospermina, cecropina B, cetrorelix, cloroquinoxalina, cicaprost, cirolemicina, cladribina, clotrimazol, colismicina A, colismicina B, conagenina, crambescidina 816, crisnatol, criptoficina 8, derivados de criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinonas, ciclopla-tam, cipemicina, citostatina, dacliximab, decitabina,

desidrodidemnina B, deslorelina, dexifosfamida, dexormaplatina, dexrazoxano, dexdiaziquona, didemnina B, didox, dietilnorspermina, diidro-5-acitidina, diidrotaxol, dioxamicina, difenil spiromustina, docosanol, dolasetron, droloxifeno, dronabinol, duazomicina, duocarmicina SA, ecomustina, edatrexato, eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, erbulozol, esorubicina, estramustina, estramustina, um antagonista de estrogênio, etanidazol, etoprina, exemestano, fadrozol, fazarabina, fenretinida, finasterida, flavopiridol, flezelastina, fluasterona, fluorodaunorunicina, floxuridina, flurocitabina, forfenimex, formestano, fostriecina, fotemustina, gadolínio texafirina, galocitabina, ganirelix, um inibidor de gelatinase, um inibidor de glutationa, hepsulfam, herbimicina A, heregulina, hexametileno bisacetamida, hipericina, ácido ibandrônico, idoxifeno, idramantona, ilmofosina, ilomastat, mesilato de imatinib, imidazoacridonas, imiquimod, um inibidor de IGF-1, iobenguano, iodoipomeanol, iproplatina, irsogladina, isobengazol, isohomohalicondrina B, itasetron, jasplakinolida, leucovorina, levamisol, leuprorelina, liarozol, lissoclinamida 7, lobaplatina, lombricina, lometrexol, lonidamina, losoxantrona, lovastatina, loxoribina, lurtotecan, lutécio te-

xafirina, lisofilina, manostatina A, masoprocol, maspina, um inibidor de metaloproteinase de matriz, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, mitoguazona, mitolactol, mitonafida, mofaroteno, molgramostim, mopidamol, um inibidor do gene de resistência a múltiplos fármacos, miriaporona, N-acetildinalina, nafarelina, nagrestip, napavina, nafterpina, nartograstim, nedaplatina, nemorubicina, ácido neridrônico, nilutamida, nisamicina, uma mostarda nitrogenada, um modulador do óxido nítrico, uma nitrosouréia, nitrulina, nocodazol, octreotida, ocicenona, onapristona, oracina, ormaplatina, osaterona, oxaunomicina, palauamina, ácido palmitoilpamidrônico, panaxitriol, panomifeno, parabactina, pazeliptina, pegaspargase, peldesina, peliomicina, pentamustina, pentosan, pentostatina, pentrozol, peplomicina, perfosfamida, perflubron, perfosfamida, fenazinomicina, um inibidor de fosfatase, picibanil, pilocarpina, pipobroman, piposulfan, piritrexim, placetina A, placetina B, plicamicina, porfiromicina, plomestano, porfímero sódio, porfiromicina, prednimustina, prednisona, prostaglandina J2, microalgal, puromicina, pirazoloacridina, pirazofurina, um antagonista de raf, raltitrexed, ramosetron, um inibidor da proteína ras far-

nesil transferase, um inibidor da ras-GAP, reteliptina desmetilada, RII retinamida, riboprina, rogletimida, rohitucina, romurtida, roquinimex, rubiginona B1, ruboxil, safingol, saintopina, SarCNU, sarcofitol A, sargramostim, semustina, um modulador da transdução de sinal, simtrazeno, sizofiran, sobuzoxano, solverol, sonermina, ácido esparfósico, esparfosato, esparsomicina, espicamicina D, espiromustina, espiroplatina, esplenopentina, espongistatina 1, um inibidor da divisão de células-tronco, estipiamida, estreptonigrina, um inibidor de estromelisina, sulfinosina, suradista, suramina, swainsonina, talisomicina, tallimustina, tauromustina, tazaroteno, tecogalan, tegafur, telurapirílio, um inibidor de telomerase, teloxantrona, temoporfina, teroxirona, testolactona, tetraclorodecaóxido, tetrazomina, taliblastina, tiamiprina, tiocoralina, trombopoietina, timalfasina, timotrinan, tirapazamina, titanoceno, topsentina, toremifeno, trestolona, tretinoína, triacetiluridina, triciribina, trimetrexato, triptorelina, tropisetron, tubulozol, turosterida, um inibidor da tirosina quinase, ubenimex, uracil mostarda, uredepa, vapreotida, variolina B, velaresol, veramina, verteporfina, vinxaltina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina,

vinrosidina, vinzolidina, vitaxina, vorozol, zanoterona, zeniplatina, zilascorb, zinostatina e zorubicina.

Em várias modalidades, o outro agente anticâncer é um agente de alquilação, agente contendo platina, uma antraciclina, um alcalóide da vinca, um taxano, um inibidor da topoisomerase ou um inibidor da angiogênese.

Em uma modalidade, o outro agente anticâncer é administrado por via oral.

Em outra modalidade, o outro agente anticâncer é administrado por via intravenosa.

Multiterapia Para Câncer

Os derivados de dibenzonaftiridina podem ser administrados a um sujeito que tenha sofrido ou que esteja atualmente sofrendo uma ou mais terapias anticâncer adicionais, incluindo, mas não llimitadas a, cirurgia, terapia de radiação ou imunoterapia, como vacinas de câncer.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos para o tratamento ou prevenção de câncer compreendendo a administração a um sujeito necessitado de: (a) uma quantidade de um derivado de dibenzonaftiridina eficaz para tratar ou prevenir câncer; e (b) outra terapia anticâncer incluindo, mas não limitadas a, cirurgi-

a, terapia de radiação ou imunoterapia, como uma vacina de câncer.

Em uma modalidade, a outra terapia anticâncer é terapia de radiação.

Em outra modalidade, a outra terapia anticâncer é cirurgia.

Em ainda outra modalidade, a outra terapia anticâncer é imunoterapia.

Em uma modalidade específica, os presentes métodos para o tratamento ou prevenção de câncer compreendem a administração de um derivado de dibenzonaftiridina e terapia de radiação. A terapia de radiação pode ser administrada concomitantemente com, antes do ou subseqüentemente ao derivado de dibenzonaftiridina, em uma modalidade, pelo menos uma hora, cinco horas, 12 horas, uma dia, uma semana, um mês ou vários meses (por exemplo, até três meses) antes ou depois da administração dos derivados de dibenzonaftiridina.

Quando a outra terapia anticâncer é terapia de radiação, qualquer protocolo de terapia de radiação pode ser usado, dependendo do tipo de câncer a ser tratado. Por exemplo, mas não a título de limitação, pode-se administrar radiação de raios X; em particular, pode-se usar megavoltagem de alta energia (radiação de

mais de 1 MeV de energia) para tumores profundos, e se pode usar feixe de elétrons e raios X de ortovoltagem para cânceres de pele. Radioisótopos emissores de raios gama, como isótopos radioativos de rádio, cobalto e outros elementos, também podem ser administrados.

Além disso, em uma modalidade, a invenção apresenta métodos de tratamento de câncer usando um derivado de dibenzonaftiridina como uma alternativa à quimioterapia ou terapia de radiação, quando a quimioterapia ou a terapia de radiação resulta em efeitos colaterais negativos no sujeito que está sendo tratado. O sujeito que está sendo tratado pode ser opcionalmente tratado com outra terapia anticâncer, como cirurgia, terapia de radiação ou imunoterapia.

Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser usados *in vitro* ou *ex vivo,* como para o tratamento de certos cânceres, incluindo, mas não limitados a, leucemias e linfomas, em que esse tratamento envolve transplantes de células-tronco autólogas. Isso pode envolver um processo em que células-tronco hematopoiéticas autólogas do sujeito são colhidas e purgadas de todas as células cancerosas, a população de células de medula óssea restantes do sujeito é, então, erradicada mediante administração de um derivado de dibenzonafti-

ridina e/ou radiação, e as células-tronco resultantes são infundidas de volta ao sujeito. Podem-se subseqüentemente prestar cuidados enquanto a função da medula óssea é restaurada, e o sujeito se recupera.

Administração Terapêutica/Profilática

Em uma modalidade, a invenção apresenta composições utilizáveis para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo. As composições são adequadas para uso interno e compreendem uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável.

Os derivados de dibenzonaftiridina podem ser administrados em quantidades que sejam eficazes para tratar ou prevenir um transtorno proliferativo em um sujeito.

A administração dos derivados de dibenzonaftiridina pode ser realizada mediante qualquer modo de administração para agentes terapêuticos. Esses modos incluem administração sistêmica ou local, como os modos de administração oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutânea, vaginal, bucal, retal ou tópica. Em alguns casos, a administração resultará na liberação de um derivado de dibenzonaftiridina na corrente sanguínea.

Em uma modalidade, os derivados de dibenzonaftiridina são administrados por via oral.

Dependendo do modo de administração desejado, as composições podem estar em forma de dosagem sólida, semi-sólida ou líquida como, por exemplo, injetáveis, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas de liberação prolongada, elixires, tinturas, emulsões, xaropes, pós, líquidos, suspensões ou similares, de preferência em dosagens unitárias e consistentes com práticas farmacêuticas convencionais. Da mesma forma, também podem ser administrados em forma intravenosa (tanto em bolus, quanto infusão), intraperitoneal, subcutêna ou intramuscular, todas usando formas bem conhecidas por aqueles versados nas técnicas farmacêuticas.

Composições farmacêuticas ilustrativas incluem comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo um derivado de dibenzonaftiridina e um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. Carreadores ou veículos Carreadores ou veículos ilustrativos incluem: a) um diluente, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose, sódio, sacarina, glicose e/ou glicina; b) um lubrificante, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magné-

sio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também; c) um aglutinante, por exemplo, silicato de magnésio alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metil-celulose, carboximetilcelulose sódica, carbonato de magnésio, açúcares naturais, como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, como goma-arábica, tragacanto ou alginato de sódio, ceras e/ou polivinilpirrolidona, caso desejado; d) um desintegrante, por exemplo, amidos, agar, metil celulose, bentonita, goma xantano, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, sabores e adoçantes.

Composições líquidas, particularmente injetáveis podem, por exemplo, ser preparadas por dissolução, dispersão e outros. Por exemplo, o derivado de dibenzonaftiridina é dissolvido ou misturado com um solvente farmaceuticamente aceitável como, por exemplo, água, salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e outros, para, dessa maneira, formar uma solução ou suspensão isotônica injetável.

Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser formulados como um supositório, que pode ser preparado a partir de emulsões ou suspensões graxas,

usando polialquileno glicóis, como propileno glicol, como veículo.

Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossomos, como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomos podem ser formados a partir de vários fosfolipídios, contendo colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas. Em algumas modalidades, uma película de componentes lipídicos é hidratada com uma solução aquosa de fármaco, para formar uma camada lipídica encapsulando o fármaco, conforme descrito na patente norte-americana nº 5.262.564.

Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser distribuídos com o uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de derivado de dibenzonaftiridina são acopladas. Os derivados de dibenzonaftiridina também podem ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de fármacos direcionáveis. Esses polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxipropilmetacrilamida-fenol, poliidroxietilaspanamidafenol ou polietilenooxidepolilisina substituída com resíduos de palmitoíla. Além disso, os derivados de dibenzonaftiri-

dina podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis utilizáveis para se conseguir uma liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, poliepsilon caprolactona, ácido poliidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetáis, polidiidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

A administração injetável parenteral pode ser usada para injeções subcutâneas, intramusculares ou intravenosas. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas ou formas sólidas adequadas para dissolução em líquido antes da injeção.

Uma modalidade para administração parenteral emprega a implantação de um sistema de liberação lenta ou de liberação mantida, de acordo com a patente norte-americana nº 3.710.795, aqui incorporada por referência.

As composições podem ser esterilizadas ou conter quantidades não tóxicas de adjuvantes, como agentes preservativos, estabilizadores, umectantes ou emulsificadores, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica, agentes de tamponamento de pH e outras substâncias, incluindo, mas não limitadas a, a-

cetato de sódio ou oleato de trietanolamina. Além disso, também podem conter outras substâncias terapeuticamente úteis.

As composições podem ser preparadas de acordo com métodos de misturação, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e as presentes composições farmacêuticas podem conter de cerca de 0,1% a cerca de 99%, de preferência de cerca de 1% a cerca de 70% do derivado de dibenzonaftiridina em peso ou volume.

O regime de dosagem utilizando o derivado de dibenzonaftiridina pode ser selecionado de acordo com vários fatores, incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do sujeito; a gravidade da condição a ser tratada; a vida de administração; a função renal ou hepática do sujeito; e o derivado de dibenzonaftiridina particular empregado. Aqueles versados na técnica podem determinar e prescrever prontamente a quantidade eficaz do fármaco utilizável para tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo.

Quantidades de dosagem eficazes dos derivados de dibenzonaftiridina, quando administrados a um sujeito, variam de cerca de 0,05 a cerca de 1.000 mg de derivado de dibenzonaftiridina ao dia. Composições para uso *in vivo* ou *in vitro* podem conter cerca de 0,5, 1,0,

2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100,0, 250,0, 500,0 ou 1.000,0 mg de derivado de dibenzonaftiridina. Em uma modalidade, as composições estão na forma de um comprimido, que pode ser riscado. Níveis plasmáticos eficazes dos derivados de dibenzonaftiridina podem variar de cerca de 0,002 mg a cerca de 50 mg por kg de peso corporal por dia. A quantidade de um derivado de dibenzonaftiridina que é eficaz no tratamento ou prevenção de câncer pode ser determinada por técnicas clínicas que são conhecidas por aqueles versados na técnica. Além disso, ensaios *in vitro* e *in vivo* podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar as faixas de dosagem ótimas. A dose precisa a ser empregada também pode depender da via de administração, da gravidade do transtorno proliferativo que está sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com o julgamento do médico e das circunstâncias de cada sujeito em vista de, por exemplo, estudos clínicos publicados. Quantidades de dosagem eficazes adequadas, entretanto, podem variar de cerca de 10 microgramas a cerca de 5 gramas a cada cerca 4 h, embora sejam tipicamente de cerca de 500 mg ou less a cada 4 horas. Em uma modalidade a dosagem eficaz é de cerca de 0,01 mg, 0,5 mg, cerca de 1 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300

mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 700 mg, cerca de 800 mg, cerca de 900 mg, cerca de 1 g, cerca de 1,2 g, cerca de 1,4 g, cerca de 1,6 g, cerca de 1,8 g, cerca de 2,0 g, cerca de 2,2 g, cerca de 2,4 g, cerca de 2,6 g, cerca de 2,8 g, cerca de 3,0 g, cerca de 3,2 g, cerca de 3,4 g, cerca de 3,6 g, cerca de 3,8 g, cerca de 4,0 g, cerca de 4,2 g, cerca de 4,4 g, cerca de 4,6 g, cerca de 4,8 g e cerca de 5,0 g, a cada 4 horas. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante vários períodos de tempo incluindo, mas não limitados a, a cada cerca de 2 horas, a cada cerca de 6 horas, a cada cerca de 8 horas, a cada cerca de 12 horas, a cada cerca de 24 horas, a cada cerca de 36 horas, a cada cerca de 48 horas, a cada cerca de 72 horas, a cada cerca de semana, a cada cerca de duas semanas, a cada cerca de três semanas, a cada cerca de um mês e a cada cerca de dois meses. As quantidades de dosagem eficaz aqui descritas se referem a quantidades totais administradas, isto é, se mais de um derivado de dibenzonaftiridina for administrado, as quantidades de dosagem eficaz correspondem à quantidade total administrada.

O regime de dosagem utilizando o derivado de dibenzonaftiridina pode ser selecionado de acordo com

vários fatores, incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do sujeito; gravidade do transtorno proliferativo a ser tratado; via de administração; função renal ou hepática do sujeito; e derivado de dibenzonaftiridina particular empregado. Aqueles versados na técnica podem determinar e prescrever prontamente a quantidade eficaz de fármaco requerida para prevenir, neutralizar ou interromper o progresso do transtorno proliferativo.

Derivados de dibenzonaftiridina podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, derivados de dibenzonaftiridina podem ser administrados em forma intranasal mediante uso tópico de veículos intranasais adequados, ou mediante vias transdérmicas, usando formas de emplastros cutâneos transdérmicos bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de distribuição transdérmica, a administração da dosagem pode ser contínua, em vez de intermitente, durante todo o regime de dosagem. Outras preparações tópicas ilustrativas incluem cremes, ungüentos, loções, pulverizações de aerossol e géis, em que a concentração de derivado de dibenzo-

naftiridina varia de cerca de 0,1% a cerca de 15%, p/p ou p/v.

Em uma modalidade, as composições compreendem uma quantidade de cada do derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer que, juntos, sejam eficazes para tratar ou prevenir câncer. Em outra modalidade, a quantidade de derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer é de pelo menos cerca de 0,01% dos agentes quimioterápicos da combinação combinados em peso da composição. Quando destinados a administração oral, essa quantidade pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 80% em peso da composição. Algumas composições orais podem compreender de cerca de 4% a cerca de 50% de um derivado de dibenzonaftiridina e outro agente anticâncer. Outras composições da presente invenção são preparadas de modo que a unidade de dosagem parenteral contenha de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da composição.

Os derivados de dibenzonaftiridina podem ser ensaiados *in vitro* ou *in vivo* quanto à atividade terapêutica ou profilática desejada, antes do uso em seres humanos. Sistemas de modelos animais podem ser usados para demonstrar a segurança e eficácia.

Os presentes métodos para o tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito necessitado também podem compreender a administração de outro agente profilático ou terapêutico ao sujeito que está recebendo a administração de um derivado de dibenzonaftiridina. Em uma modalidade, o outro agente profilático ou terapêutico é administrado em uma quantidade eficaz. O outro agente profilático ou terapêutico inclui, mas não se limita a, um agente antiinflamatório, um agente antiinsuficiência renal, um agente antidiabético, um agente antidoença cardiovascular, um agente antiemético, um fator estimulador de colônias hematopoiéticas, um agente ansiolítico e um agente analgésico.

Em uma modalidade adicional, o derivado de dibenzonaftiridina pode ser administrados antes de, concomitantemente com ou depois de um agente antiemético, ou no mesmo dia, ou até 1 hora, 2 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas ou 72 horas entre si.

Em outra modalidade, o derivado de dibenzonaftiridina pode ser administrados antes de, concomitantemente com ou depois de um fator estimulador de colônias hematopoiéticas, ou no mesmo dia, ou até 1 hora, 2 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas entre si.

Em ainda outra modalidade, o derivado de dibenzonaftiridina pode ser administrados antes de, concomitantemente com ou depois de um agente analgésico opiáceo ou não opiáceo, ou no mesmo dia, ou até 1 hora, 2 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas ou 72 horas entre si.

Em ainda outra modalidade, o derivado de dibenzonaftiridina pode ser administrados antes de, concomitantemente com ou depois de um agente ansiolítico, ou no mesmo dia, ou até 1 hora, 2 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas ou 72 horas entre si.

Quantidades eficazes dos outros agentes terapêuticos são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Entretanto, está dentro do conhecimento daqueles versados na técnica determinar a faixa de quantidades eficazes ótimas do outro agente terapêutico. Em uma modalidade da invenção, em que outro agente terapêutico é administrado a um sujeito, a quantidade eficaz do derivado de dibenzonaftiridina é menor do que seria sua quantidade eficaz caso o outro agente terapêutico não fosse administrado. Nesse caso, sem limitação a uma teoria, acredita-se que o derivado de dibenzonaftiridina e o outro agente terapêutico ajam sinergicamente para tratar ou prevenir câncer.

Agentes antieméticos utilizáveis nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimethobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetraidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina e tropisetron.

Fatores estimuladores de colônias hematopoiéticas utilizáveis nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, filgrastim, sargramostim, molgramostim e epoietina alfa.

Agentes analgésico opiáceos utilizáveis nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, morfina, heroína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, metopon, apomorfina, normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoeptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, levorfanol, dextrometorfan, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, metadona, isometadona e propoxifeno.

Agentes analgésicos não opiáceos utilizáveis nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, aspirina, celecoxib, rofecoxib, diclofinac, diflusinal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, cetoprofen, indometacina, cetorolac, meclofenamato, ácido mefanâmico, nabumetona, naproxen, piroxicam e sulindac.

Agentes ansiolíticos utilizáveis nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, buspirona e benzodiazepinas, como diazepam, lorazepam, oxazapam, clorazepato, clonazepam, clordiazepóxido e alprazolam.

Kits

A invenção engloba kits que possam simplificar a administração de um derivado de dibenzonaftiridina a um sujeito.

Um kit da invenção típico compreende uma forma de dosagem unitária de um derivado de dibenzonaftiridina. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária é um recipiente, que pode ser estéril, contendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. O kit também pode compreender um rótulo ou instruções impressas orientando o uso do derivado de dibenzonaftiri-

dina para tratar ou prevenir câncer. O kit também pode compreender uma forma de dosagem unitária de outro agente profilático ou terapêutico, por exemplo, um recipiente contendo uma quantidade eficaz de outro agente profilático ou terapêutico ou outro agente anticâncer. Em uma modalidade, o kit compreende um recipiente contendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e uma quantidade eficaz de outro agente profilático ou terapêutico. Exemplos de outros agentes profiláticos ou terapêuticos e outros agentes anticâncer incluem, mas não se limitam a, aqueles acima relacionados.

Kits da invenção também podem compreender um dispositivo que seja utilizável para a administração de formas de dosagem unitárias. Exemplos desses dispositivos incluem, mas não se limitam a, uma seringa, uma bolsa de gotejamento, um emplastro, um inalador e uma bolsa de enema. A invenção é adicionalmente descrita nos exemplos a seguir, que não limitam o âmbito da invenção descrita nas reivindicações.

Os exemplos a seguir ilustram a síntese de derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos e demonstram sua utilidade para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo.

EXEMPLOS

Métodos Gerais

Intermediários sintéticos selecionados e derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos foram caracterizados com base em dados de ponto de fusão, ^{1}H NMR e/ou MS. Os espectros de ^{1}H NMR foram obtidos usando-se um espectrofotômetro Bruker AM-400 (400 MHz), e os valores de deslocamento químico (δ) são relatados em partes por milhão (ppm). Os dados de espectrometria de massa foram obtidos usando-se um instrumento Agilent MSD LC/MS empregando um modo de ionização API-ES. A menos que indicado de outra forma, todos os procedimentos de purificação por HPLC citados nos Exemplos abaixo foram realizados usando-se um instrumento Agilent MSD LC/MS equipado com uma coluna de fase reversa Aquasil C18 (temperatura da coluna de 40 °C), eluídos a uma taxa de fluxo de 0,800 mL/min usando o seguinte gradiente de uma fase móvel que consiste em uma mistura de ácido fórmico a 0,1% em água (em volume) e ácido fórmico a 0,1% em acetonitrila (em volume).

Tabela de Gradiente:

Time (min)	% de ácido fórmico em acetonitrila
0	0

2,5	100
4,0	100
4,1	0
5,5	0

A produção da coluna foi monitorizada usando-se detecção de UV a 215 nm, 230 nm, 254 nm, 280 nm e 300 nm. Os tempos de retenção de HPLC para derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos também foram calculados usando-se esse procedimento, e a pureza dos compostos ilustrativos foi determinada a 254 nm.

Exemplo 1

Síntese de Composto Ib-38

Etapa A: Preparação de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)acrílico

3,4-Dimetoxianilina (30,6 g, 200 mmoles) foi diluída com tolueno (80 mL), e se adicionou à solução resultante (etoximetileno)cianoacetato de etil (33,8 g, 200 mmoles). A reação resultante foi aquecida a 100 °C e deixada sob agitação durante 1 hora, então, aquecida a 125 °C e deixada sob agitação durante 15 minutos. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto, que foi recristalizado em EtOAc para fornecer éster etílico de ácido 2-ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)a-

crílico como um sólido castanho (40,0 g, 72%). p.f. 166-170 °C; MS (ES+) *m/z* 277,2 [M + H].

Etapa B: Preparação de 6,7-dimetóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)acrílico (da Etapa A, 40 g, 145 mmoles) e Dowtherm A (1,2 L) foi aquecida ao refluxo e deixada sob agitação sob uma atmosfera de nitrogênio durante 10 horas. A mistura de reação resultante foi, então, deixada resfriar a 50 °C e diluída com hexano. A suspensão resultante foi filtrada, e o sólido coletado foi seqüencialmente lavado com hexano e cloreto de metileno, então, secado a vácuo para fornecer 6,7-dimetóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila como um sólido marrom (21,1 g, 63%). p.f. 330-350 °C dec; ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 12,57 (s,1H), 8,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 231,0 [M + H].

Etapa C: Preparação de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carbonitrila

Uma mistura de 6,7-dimetóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila (da Etapa B, 20 g, 87 mmoles) e $POCl_3$ (87 mL) foi aquecida ao refluxo e deixada sob agitação durante 2 horas. A mistura de reação

foi resfriada a 70 °C e concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto. O resíduo bruto foi diluído com cloreto de metileno, e a solução resultante foi resfriada a 0 °C, e se adicionou à solução resultante K_2CO_3 aquoso até que a solução estivesse a pH 8-9. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 30 minutos a 25 °C, então, transferida para um funil de separação. A camada orgânica foi coletada, lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada através de Celite e concentrada a vácuo para fornecer 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina-3-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (19,8 g, 92%). Uma amostra recristalizada em cloreto de metileno foi caracterizada da seguinte maneira: p.f. 220-223 °C; ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 8,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

Etapa D: Preparação de Composto Ib-38 (usando o Método A):

Uma mistura de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina-3-carbonitrila (da Etapa C, 2,5 g, 10 mmoles), 1,3-diaminobenzeno (2,4 g, 20 mmoles) e 2-etoxietanol (50 mL) foi aquecida ao refluxo e deixada sob agitação durante cerca de 15 horas. A mistura de reação resultante foi concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto,

que foi diluído com acetato de etila (300 mL), e a solução resultante foi transferida para um funil de separação. A camada orgânica foi coletada e seqüencialmente lavada com bicarbonato de sódio saturado (200 mL) e salmoura (200 mL). A camada orgânica foi, então, coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, então, concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado usando-se cromatografia em coluna flash (120 g de coluna de gel de sílica, eluído com 12,5% de amônia a 0,2 N em metanol/cloreto de metileno) para fornecer Composto Ib-38 como um sólido amarelo (2,6 g, 79% de rendimento). MS 335 [M+H]; MS (ES+) *m/z* 335,1 [M + H]; ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,4 (1H, s); 8,4 (1H, d); 8,2 (1H, s); 7,5 (1H, s); 6,9 (1H, br); 6,8 (1H, d); 5,4 (2H, br); 4,0 (3H, s); 3,9 (1H, s); 2,4 (3H, s), HPLC: Rt = 2,08 minutos.

Exemplo 2

Síntese de Composto Ib-2

Usando o Método A

Uma mistura sob agitação de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina-3-carbonitrila (25 mg, 0,10 mmoles), 2,6-diaminotolueno (49 mg, 0,40 mmoles) e cloridrato de piridina (58 mg, 0,50 mmoles) em 2 mL de 2-etoxietanol foi aquecida a 130 °C durante 8 h. 10,11-dimetóxi-4-

metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina Ib-2 foi formada em 65% de rendimento com base na integração de LC/MS.

Usando o Método B

Uma mistura sob agitação de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina-3-carbonitrila (25 mg, 0,10 mmoles), 2,6-diaminotolueno (24 mg, 0,20 mmoles) e cloridrato de piridina (12 mg, 0,10 mmoles) em 2 mL de 2-etoxietanol foi aquecida a 210 °C em um forno de microondas durante 1 h usando um limite de potência de 300 Watts e uma pressão dentro do recipiente de reação de menos de 1,4 kg/cm^2 (20 psi). 10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina Ib-2 foi formada em 80% de rendimento com base na integração de LC/MS. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto, que foi diluído com acetato de etila, e a solução resultante foi transferida para um funil de separação. A camada orgânica foi coletada e seqüencialmente lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi, então, coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, então, concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado usando-se cromatografia em coluna flash usando-se um gradiente de 5% a 10% de amônia a 0,2 N em

metanol/cloreto de metileno. Rendimento isolado: 72%. *Composto Ib-2*: HPLC: Rt = 2,13 min; MS (ES+) *m/z* 335,1; [M + H]. HRMS: 335,15122 [M+H]; 335,15026 [calculated]; ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,4 (1H, s); 8,4 (1H, d); 8,2 (1H, s); 7,5 (1H, s); 6,9 (1H, br); 6,8 (1H, d); 5,4 (2H, br); 4,0 (3H, s); 3,9 (1H, s); 2,4 (3H, s); IR (cm^{-1}). A absorção do grupo ciano a aproximadamente 2.200 cm^{-1} não é observada.

Exemplo 3

Síntese dos Compostos Ib-3, Ib-4, Ib-17, Ib-18 e Ib-53

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 1 e substituindo-se por 3,4-dietoxianilina a 3,4-dimetoxianilina na Etapa A e por 2,6-diaminotolueno o 1,3-diaminobenzeno na Etapa C, preparou-se Composto Ib-3. MS 363 [M+H], HPLC: Rt = 2,40 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 1 e substituindo-se por 3-fluoro-4-metoxianilina a 3,4-dimetoxianilina na Etapa A e por 2,6-diaminotolueno o 1,3-diaminobenzeno na Etapa C, preparou-se Composto Ib-4. MS 323 [M+H], HPLC: Rt = 1,75 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 1 e substituindo-se por 3,4-di(2-metóxi-etóxi) anilina a 3,4-dimetoxianilina na Etapa A e por 2,6-

diaminotolueno o 1,3-diaminobenzeno na Etapa C, preparou-se Composto Ib-17. MS 423 [M+H], HPLC: Rt = 1,74 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 1 e substituindo-se por 3-(2-cloroetóxi)-4-metoxianilina a 3,4-dimetoxianilina na Etapa A e por 2,6-diaminotolueno o 1,3-diaminobenzeno na Etapa C, preparou-se Composto Ib-18. MS 383 [M+H], HPLC: Rt = 1,78 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 1 e substituindo-se por 3-*N*,*N*-dimetilanilina o 1,3-diaminobenzeno na Etapa C, preparou-se Composto Ib-53. MS 349 [M+H], HPLC: Rt = 2,48 minutos

Exemplo 4

Síntese de Composto Ib-9

Uma mistura de 10-fluoro-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (32 mg, 0.10 mmoles), 2-(morfolin-4-il)-etilamina (26 mg, 0,20 mmoles) e 1-metil-pirrolidin-2-one (3 mL) foi aquecida a 200 °C em um forno de microondas durante 3 horas. A mistura de reação resultante foi purificada usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-9 (15 mg, 35%). MS 433 [M+H], HPLC: Rt = 1,31 min

Exemplo 5

Síntese dos Compostos Ib-5 a Ib-8 e Ib-12 a Ib-15

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por *N*-metil-3-(*N*,*N*-dimetilamino)-propilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-5. MS 419 [M+H], HPLC: Rt = 1,40 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por *N*-metil-2-(*N*,*N*-dimetilamino)-etilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-6. MS 405 [M+H], HPLC: Rt = 1,39 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 3-(1-metil-piperazin-4-il)-propilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-7. MS 460 [M+H], HPLC: Rt = 1,31 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 3-(morfolin-4-il)-propilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-8. MS 447 [M+H], HPLC: Rt = 1,32 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 3-(pirroldin-1-il)-propilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-12. MS 431 [M+H], HPLC: Rt = 1,35 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 2-(pirroldin-1-il)-etilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-13. MS 417 [M+H], HPLC: Rt = 1,35 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 2-(*N*,*N*-dimetilamino)-etilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-14. MS 391 [M+H], HPLC: Rt = 1,30 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 4 e substituindo-se por 3-(*N*,*N*-dimetilamino)-propilamina a 2-(morfolin-4-il)-etilamina, preparou-se Composto Ib-15. MS 405 [M+H], HPLC: Rt = 1,31 minutos

Exemplo 6

Síntese de Composto Ib-10

2-(Morfolin-4-il)-etanol (26 mg, 0,20 mmoles) foi diluído com DMF (2 mL), e se adicionou à solução resultante hidreto de sódio (8 mg, 0,2 mmoles). A reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 20 minutos, então, 10-fluoro-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (32 mg, 0,10 mmoles) foi adicionada à mistura de reação. A reação resultante foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação durante 2 horas, então, concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto, que foi purificado

usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-10 (14 mg, 33%). MS 434 [M+H], HPLC: Rt = 1,36 minutos

Exemplo 7

Síntese dos Compostos Ib-11, Ib-16, Ib-19 a Ib-35, Ib-42 a Ib-48, e Ib-50

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(morfolin-4-il)-propanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-11. MS 448 [M+H], HPLC: Rt = 1,40 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por *N*-metil-4-hidroximetil-piperidina o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-16. MS 432 [M+H], HPLC: Rt = 1,44 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(azetidin-1-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-19. MS 390 [M+H], HPLC: Rt = 1,47 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(*N*,*N*-dimetil)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-20. MS 392 [M+H], HPLC: Rt = 1,40 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(*N*,*N*-dimetil)-propanol o 2-

(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-21. MS 406 [M+H], HPLC: Rt = 1,44 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(pirroldin-1-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-22. MS 418 [M+H], HPLC: Rt = 1,44 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(*N*,*N*-dietil)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-23. MS 420 [M+H], HPLC: Rt = 1,47 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(piridin-2-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-24. MS 426 [M+H], HPLC: Rt = 1,60 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(*N*-metil-pirroldin-2-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-25. MS 432 [M+H], HPLC: Rt = 1,49 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(piperidin-1-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-26. MS 432 [M+H], HPLC: Rt = 1,48 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(*N*,*N*-dietil)-propanol o 2-

(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-27. MS 434 [M+H], HPLC: Rt = 1,50 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(aziridin-1-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-28. MS 446 [M+H], HPLC: Rt = 1,53 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(piperidin-1-il)-propanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-29. MS 446 [M+H], HPLC: Rt = 1,51 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(*N*,*N*-dimetilamino)-propilamina o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-30. MS 449 [M+H], HPLC: Rt = 1,33 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(indol-3-il)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-31. MS 464 [M+H], HPLC: Rt = 2,04 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(4-*N*,*N*-dimetilfenil)-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-32. MS 468 [M+H], HPLC: Rt = 1,67 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-(*N*-metilpiperidin-4-il)-

etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-33. MS 446 [M+H], HPLC: Rt = 1,52 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-hidroximetil-*N*-metil-piperidina o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-34. MS 432 [M+H], HPLC: Rt = 1,49 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-(pirrolidin-1-il-2-ona)-propanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-35. MS 446 [M+H], HPLC: Rt = 1,75 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 3-metil-1-butanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-40. MS 391 [M+H], HPLC: Rt = 2,66 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por álcool neopentílico o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-41. MS 405 [M+H], HPLC: Rt = 2,72 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-benziloxi-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-42. MS 469 [M+H], HPLC: Rt = 2,59 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 1-(benzil-pirroldin-2-il)-

metanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-43. MS 494 [M+H], HPLC: Rt = 1,65 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por [1-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-pirroldin-2-il]-metanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-44. MS 501 [M+H], HPLC: Rt = 1,36 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-cicloexil-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-45. MS 417 [M+H], HPLC: Rt = 2,21 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-ciclopropil-etanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-46. MS 389 [M+H], HPLC: Rt = 1,96 minutos

Usando-se o procedimento descrito no Exemplo 6 e substituindo-se por 2-etoxietanol o 2-(morfolin-4-il)-etanol, preparou-se Composto Ib-47. MS 393 [M+H], HPLC: Rt = 2,22 minutos

Exemplo 8

Síntese de Composto Ib-36

Uma mistura de 10,11-dimetóxi-4-metil-dibenzo[*c, f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (1,0 g, 3,0 mmoles), anidrido ftálico (0,46 g, 3,1 mmoles) e ácido

acético (10 mL) foi aquecida a 115 °C, e a reação resultante foi deixada sob agitação durante 48 horas, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi diluído com acetato de etila (250 mL). A solução resultante foi lavada com hidróxido de sódio aquoso (1 N), então, salmoura. A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando-se cromatografia em coluna flash (gel de sílica com eluente de 3% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer Composto Ib-36 como um sólido amarelo (1,0 g, 72%). MS 465 [M+H], HPLC: Rt = 2,34 minutos

Exemplo 9

Síntese de Composto I-3

Uma mistura de Composto Ib-36 (do Exemplo 8, 33 mg, 0,070 mmoles), cloreto de *p*-toluenossulfonila (22 mg, 0,11 mmoles) e piridina (1 mL) foi aquecida a 60 °C, e a reação resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora. A mistura de reação resultante foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi tratado com hidrazina (0,5 mL em 1 mL de etanol), e a reação resultante foi deixada sob agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. A

mistura de reação resultante foi, então, purificada usando-se HPLC para fornecer Composto I-3 (10 mg, 44%). MS 320 [M+H]; ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,34 (1H, s); 9,26 (1H, s); 8,79 (1H, d); 8,35 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,29 (1H, d); 5,86 (2H, br); 4,08 (3H, s); 4,01 (3H, s); 2,58 (3H, s). HPLC: Rt = 1,82 minutos.

Exemplo 10

Síntese de Composto Ic-1

Composto Ib-36 (do Exemplo 8, 46 mg, 0,10 mmoles) foi diluído com DMF (2 mL), e se adicionou à solução resultante iodometano (21 mg, 0,15 mmoles). A reação resultante foi aquecida a 60 °C e deixada sob agitação durante 15 horas. A mistura de reação resultante foi concentrada a vácuo para fornecer um resíduo bruto, que foi tratado com hidrazina (0,5 mL em 1 mL de etanol), e a reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi, então, purificada usando-se HPLC para fornecer Composto Ic-1 (14 mg, 40%). MS 349 [M+H], HPLC: Rt = 2,26 minutos

Exemplo 11

Síntese de Composto Ib-1

4-Cloro-6,7-dimetóxi-quinolina-3-carbonitrila (do Exemplo 1, Etapa C, 25 mg, 0,10 mmoles) foi diluída

com DME (2 mL), e se adicionou à solução resultante ácido (2-boc-aminofenil) borônico (26 mg, 1,1 mmoles), *tetraquis*-trifenilfosfinapaládio (0) (2 mg, 2% molar), e carbonato de sódio aquoso (2,0 M, 0,2 mL). A reação resultante foi aquecida a 80 °C e deixada sob agitação durante 16 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e purificada usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-1 (15 mg, 53% de rendimento). MS 306 [M+H], HPLC: Rt = 2,96 minutos

Exemplo 12

Síntese de Composto Ib-39

Uma mistura de 10,11-dimetóxi-4-metil-dibenzo[*c, f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (0,17 g, 0,50 mmoles), 2 mL de ácido acético (2 mL), 0,8 mL de água (0,8 mL) e HCl concentrado (0,22 mL) foi resfriada a 0 °C, e se adicionou gota a gota à solução resultante uma solução aquosa de nitrito de sódio (76 mg, 1,1 mmoles, em 0,3 mL de água). A reação resultante foi deixada sob agitação a 0 °C durante 30 minutos, então, adicionou-se ácido hipofosforoso (2,4 mL, solução a 50% em peso em água). A reação resultante foi deixada sob agitação a 0 °C durante 8 horas, então, deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura de reação foi neutralizada usando-se bicarbonato de sódio aquoso, e a

solução neutralizada foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi coletada, concentrada a vácuo e o resíduo bruto resultante foi purificado usando-se HPLC para fornecer Ib-39 como um sólido (44 mg, 28%). MS 320 [M+H]; ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,44 (1H, s); 8,61 (1H, d); 8,14 (1H, s); 7,61 (1H, s); 7,50 (1H, d); 7,31 (1H, m); 4,03 (3H, s); 4,02 (3H, s); 2,53 (3H, s). HPLC: Rt = 2,42 minutos.

Exemplo 13

Síntese de Composto Ib-48

10-Fluoro-11-metóxi-4-metildibenzo[*c, f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (16 mg, 0,050 mmoles) foi diluída com DMSO (1 mL), e se adicionou à solução resultante hidróxido de sódio (10 mg, 0,25 mmoles). A reação resultante foi aquecida a 80 °C e deixada sob agitação durante 15 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, e a mistura de reação resultante foi purificada usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-48 (5,4 mg, 34% de rendimento). MS 321 [M+H], HPLC: Rt = 1,87 minutos.

Exemplo 14

Síntese de Composto Ib-49

Uma mistura de 10,11-dimetóxi-4-metil-dibenzo[*c, f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina (40 mg, 0,12

mmoles), ácido acético (0,5 mL), água (0,2 mL) e HCl concentrado (0,06 mL) foi resfriada a 0 °C. À solução resultante adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (19 mg, 0,28 mmoles, em 1 mL de água), e a reação resultante foi deixada sob agitação durante 30 minutos a 0 °C. À mistura de reação resultante adicionou-se cloreto de cobre (I) (15 mg, 0,15 mmoles), então, água (1,0 mL), e a reação resultante foi aquecida a 100 °C e deixada sob agitação durante 1 hora. A reação foi, então, deixada resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer um resíduo bruto, que foi purificado usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-49 (5,0 mg, 12%). MS 354 [M+H], HPLC: Rt = 2,71 minutos.

Exemplo 15

Síntese de Composto Ib-50

Usando-se o método descrito no Exemplo 14, e substituindo-se por ácido sulfúrico aquoso a 20% (2 mL) e tolueno (4 mL) o cloreto de cobre (I) e a água, preparou-se o Composto Ib-50. MS 336 [M+H], HPLC: Rt = 2,02 minutos.

Exemplo 16

Síntese de Composto Ib-51

6-Amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c*, *f*]-2,7-naftiridin-3-ol (10 mg, 0,03 mmoles) foi diluído com DMSO (1 mL), e se adicionou à solução resultante sulfato de dimetila (6,0 mg, 0,047 mmoles), então, carbonato de potássio (6 mg, 0,1 mmol). A reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas, então, a mistura de reação foi purificado usando-se HPLC para fornecer Composto Ib-51 (2,4 mg, 22%). MS 350 [M+H], HPLC: Rt = 2,39 minutos.

Exemplo 17

Síntese de Composto I-1

Usando-se o método descrito no Exemplo 16 e substituindo-se por 6-metóxi-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c*, *f*]-2,7-naftiridin-3-ol o 6-amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c*, *f*]-2,7-naftiridin-3-ol, preparou-se Composto I-1. MS 365 [M+H], HPLC: Rt = 2,95 minutos

Exemplo 18

Atividade Inibitória de PDK-1 *In vitro* Para Derivados de Dibenzonaftiridina Ilustrativos

A capacidade de derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos de inibidor PDK-1 *in vitro* pode ser determinada usando-se o ensaio ELISA conforme descrito

em Kobayashi *et al.*, *Biochem. J.* 339:319-328 (1999) e Park *et al.*, EMBO J. 18:3024-3033 (1999).

Nesse ensaio *in vitro*, a PDK-1 quinase fosforila SGK1 na treonina 256. Após 17 minutos, a reação é finalizada mediante adição de uréia. A SGK1 etiquetada com 6xHIS é, então, ligada a placas Ni-NTA HisSorb de 96 poços, e a SGK1 fosforilada é detectada usando-se anticorpo anti-fosfo SGK derivado de coelho como o anticorpo primário e anticorpo anti-coelho acoplado a HRP como anticorpo secundário. A HRP é, então, detectada usando-se um substrato quimioluminescente.

A Tabela 3 motra os dados de inibição de PDK-1 para derivados de dibenzonaftiridina ilustrativos que foram obtidos usando-se o ensaio acima descrito no Exemplo 18.

TABELA 3

Dados de Inibição de PDK-1 Para Derivados de Dibenzonaftiridina Ilustrativos

Composto	IC_{50} (nM)
I-1	23837,00
I-3	2503,00
Ib-1	2402,67
Ib-2	93,03
Ib-3	273,00

Ib-4	388,33
Ib-5	1013,00
Ib-6	1167,50
Ib-7	555,50
Ib-8	290,00
Ib-9	295,50
Ib-10	57,50
Ib-11	121,50
Ib-12	846,50
Ib-13	3706,00
Ib-14	2415,00
Ib-15	971,50
Ib-16	878,00
Ib-17	275,00
Ib-18	42,50
Ib-19	482,00
Ib-20	377,00
Ib-21	196,50
Ib-22	261,50
Ib-23	347,00
Ib-24	2864,67
Ib-25	287,50
Ib-26	324,00

Ib-27	295,00
Ib-28	350,33
Ib-29	242,67
Ib-30	280,67
Ib-31	539,33
Ib-32	667,25
Ib-33	383,67
Ib-34	1770,00
Ib-35	111,00
Ib-36	1725,00
Ib-38	670,00
Ib-39	258,00
Ib-40	1182,00
Ib-41	6436,00
Ib-42	2438,00
Ib-43	2975,00
Ib-44	949,00
Ib-45	4531,00
Ib-46	212,00
Ib-47	171,67
Ib-48	1372,00
Ib-49	2216,00
Ib-50	46,00

Ib-51	48,67
Ic-1	36583,00

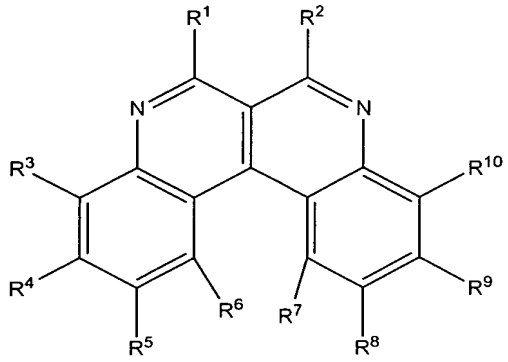
Os resultados na Tabela 3 mostram que os derivados de dibenzonaftiridina são eficazes para inibir PDK-1. Portanto, os Requerentes acreditam que os derivados de dibenzonaftiridina são utilizáveis para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo, como câncer.

A presente invenção não deve ter seu âmbito limitado pelas modalidades específicas apresentadas nos exemplos ou esquemas, que pretendem ser ilustrações de alguns aspectos da invenção, e quaisquer modalidades que sejam funcionalmente equivalentes estão dentro do âmbito desta invenção. De fato, várias modificações da invenção, além daquelas aqui mostradas e descritas, ficarão claras para aqueles versados na técnica e devem estar dentro do âmbito das reivindicações anexas.

Inúmeras referências foram citadas, e suas exposições são aqui incorporadas por referência em sua inteireza.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a fórmula:



(I)

ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

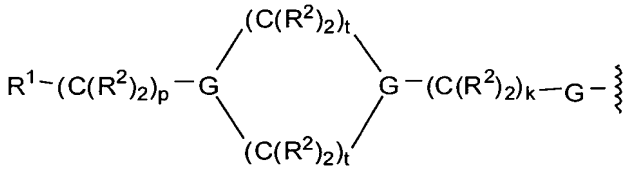
em que

R^1 é -H, -OH, -O-C_1-C_6 alquila, -halo, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -N(R^{18})$_2$, -NH-OR^{18} ou -C(O)N(R^{18})$_2$;

R^2 é -H, -O-C_1-C_6 alquila, -halo, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -NHR^{17}, -N(R^{17})$_2$, -NH-OR^{18} ou -C(O)N(R^{18})$_2$, de modo que, quando R^1 é -OH ou -O-C_1-C_6 alquila, R^2 é hidrogênio;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, -H, -halo, -OH, -SH, -N(R^{12})$_2$, -NHOR^{12}, -CN, -NO_2, -CF_3, -OCF_3, -C_1-C_6 alquila, -C_2-C_6 alcenila, -C_2-C_6 alcinila, -C_3-C_8 cicloalquila, -C_3-C_8 cicloalcenila, -fenila, -benzila, -$(CH_2)_n$-O-C_1-C_6 alquila, -O-C_2-C_6 alcenila, -O-C_2-C_6 alcinila, -O-fenila, -S-fenila, -NH-

C_1-C_6 alquila, $-(CH_2)_n-C(O)-R^{11}$, $-(CH_2)_n-OC(O)-R^{11}$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-R^{11}$, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-S(O)-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2NH-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2NH-C_2-C_6$ alcenila, $-SO_2NH-C_2-C_6$ alcinila, $-Y-(CH_2)_k-M-CH(R^{14})R^{15}$, $-Y-(CH_2)_g-R^{16}$, $-Y-(CH_2)_k-M-(CH_2)_p-R^{16}$, $-Y-(CH_2)_k-(W)_a-(CH_2)_q-Z$, $-Y-(CH_2)_p-(Z)_a-(CH_2)_q-Z$, ou



,

de modo que R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} não sejam simultaneamente hidrogênio;

R^{11} é -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila, $-O-C_1-C_6$ alquila, $-O-C_2-C_6$ alcenila, $-O-C_2-C_6$ alcinila, -O-fenila, -S-fenila, $-S-C_1-C_6$ alquila ou $-N(R^{12})_2$;

cada ocorrência de R^{12} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou -benzila;

cada ocorrência de G é independentemente -O-, -S-, $-(CH_2)-$, , ou $-N(R^{13})-$;

M é $-O-$, $-N(R^{13})-$, $-N((C(R^{13})_2)_pN(R^{13})_2)-$ ou $-N((C(R^{13})_2)_p-OR^{13})-$;

W é $-O-$ ou $-N(R^{13})-$;

Y é -O-, -S-, $-(CH_2)_a-$ ou $-N(R^{13})-$;

Z é um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos, heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 elementos, ou heterociclo bicíclico de 8 a 12 elementos, em que um heterociclo monocíclico não aromático de 3 a 7 elementos pode ser não substituído ou independentemente substituído em um átomo de carbono do anel ou de nitrogênio do anel com um ou mais de $-R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-(C(R^{13})_2)_sOR^{13}$ ou $-(C(R^{13})_2)_sN(R^{13})_2$;

cada ocorrência de R^{13} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-CH_2-C_2-C_6$ alcenila, $-CH_2-C_2-C_6$ alcinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_3-C_8$ cicloalcenila, -fenila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquila ou $-C(O)-O-C_1-C_6$ alquila, de modo que, quando R^{13} é -fenila, o grupo fenila pode ser não substituído ou independentemente substituído com um ou mais de -OH, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH(C_1-C_3$ alquila), $-N(C_1-C_3$ alquila$)_2$, $-(CH_2)_a$-halo, $-(CH_2)_a-O-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_a-O-C(O)C_1-C_6$ alquila, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquila, -S-fenila, -O-fenila, -fenila, -benzila, $-NH-(CH_2)_a$-fenila ou $-NHC(O)C_1-C_6$ alquila;

R^{14} é -H, $-(C(R^{13})_2)_rN(R^{13})_2$ ou $-(C(R^{13})_2)_rOR^{13}$;

R^{15} é -H, $-(C(R^{13})_2)_rN(R^{13})_2$ ou $-(C(R^{13})_2)_rOR^{13}$;

R^{16} é -H, -halo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_3^+$ ou $-N(R^{13})-OR^{13}$;

cada ocorrência de R^{17} é independentemente $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou benzila;

cada ocorrência de R^{18} é independentemente -H, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alcenila, $-C_2-C_6$ alcinila, -fenila ou benzila;

a é 0 ou 1;

g é um inteiro que varia de 1 a 6;

k é um inteiro que varia de 1 a 4;

n é um inteiro que varia de 0 a 6;

p é um inteiro que varia de 1 a 4;

q é um inteiro que varia de 0 a 4;

r é um inteiro que varia de 1 a 4;

s é um inteiro que varia de 1 a 6; e

cada ocorrência de t é independentemente um inteiro que varia de 1 a 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é $-NH_2$, e R^2 é -H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é $-C_1-C_6$ alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é $-NH_2$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é -OH.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^8 e R^9 são, cada um, $-O-C_1-C_6$ alquila.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, e R^4 é $-NH_2$.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-NH_2$, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-NH_2$, R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila e R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10}

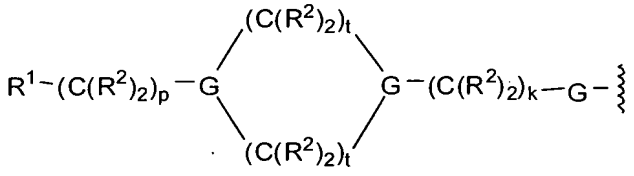
são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é -OH, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é -OH, R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila, e R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-OCH_3$, e R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que R^2, R^5, R^6, R^7 e R^{10} são, cada um, -H, R^3 é $-C_1-C_6$ alquila, R^4 é $-OCH_3$, R^8 é $-O-C_1-C_6$ alquila e R^9 é $-O-C_1-C_6$ alquila.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} é



17. Composição, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo

com a reivindicação 1, e um veículo fisiologicamente aceitável.

18. Método para o tratamento de um transtorno proliferativo, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende a administração a um sujeito necessitado de uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo com a reivindicação 1.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno proliferativo é câncer.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colo-retal, câncer de próstata, uma leucemia, um linfoma, um câncer de pele, um câncer do cérebro, um câncer do sistema nervoso central, câncer de ovário, câncer uterino, câncer de estômago, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de rim, câncer de fígado ou um câncer de cabeça e pescoço.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** adicionalmente pelo fato de que compreende a administração de outro agente anticâncer.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:

10,11-dimetoxidibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina;

10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10,11-dietóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-fluoro-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

N^{10}-[3-(dimetilamino)propil]-11-metóxi-N^{10},4-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

N^{10}-[2-(dimetilamino)etil]-11-metóxi-N^{10},4-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-N^{10}-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-N^{10}-(3-morfolin-4-ilpropil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-N^{10}-(2-morfolin-4-iletil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-10-(2-morfolin-4-iletóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-(3-morfolin-4-ilpropóxi)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-N^{10}-(3-pirrolidin-1-ilpropil)dibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-N^{10}-(2-pirrolidin-1-iletil) dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

N^{10}-[2-(dimetilamino)etil]-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

N^{10}-[3-(dimetilamino)propil]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6,10-triamina;

11-metóxi-4-metil-10-[(1-metilpiperidin-4-il) metóxi]dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10,11-bis(2-metoxietóxi)-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-cloroetóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo [*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-aziridin-1-iletóxi)-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[2-(dimetilamino)etóxi]-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[3-(dimetilamino)propóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-(2-pirrolidin-1-iletóxi) dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[2-(dietilamino)etóxi]-11-metóxi-4-metil-dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-(2-piridin-2-iletóxi) dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etóxi]dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-(2-piperidin-1-iletóxi)dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[3-(dietilamino)propóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-azepan-1-iletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-(3-piperidin-1-ilpropóxi)dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-{2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]etóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[2-(1*H*-indol-3-il)etóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi]dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-[(1-metilpiperidin-3-il)metóxi]dibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

1-{3-[(7,10-diamino-2-metóxi-9-metildibenzo[*c*,*f*]-2,7-naftiridin-3-il)óxi]propil}pirrolidin-2-one;

2-(6-amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo [*c,f*]-2,7-naftiridin-3-il)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione;

10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-amina;

10,11-dimetóxi-N^1,N^1-dimetildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-1,6-diamina;

10,11-dimetoxidibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

2,3-dimetoxidibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina;

10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina;

11-metóxi-4-metil-10-(3-metilbutóxi)dibenzo [*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(3,3-dimetilbutóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-[3-(benziloxi)propóxi]-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-{[(2*S*)-1-benzilpirrolidin-2-il]metóxi}-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

11-metóxi-4-metil-10-[((2*S*)-1-{[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metil}pirrolidin-2-il)metóxi]dibenzo [*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-ciclopentiletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-ciclopropiletóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10,11-dimetóxi-*N*6,4-dimetildibenzo[c,f]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

10-(2-etoxietóxi)-11-metóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diamina;

7,10-diamino-2-metóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-ol;

3-cloro-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina;

6-amino-10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-3-ol;

3,10,11-trimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-6-amina;

2,3,7,10-tetrametóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina;

10,11-dimetóxi-4-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridina-3,6-diol;

10-amino-3-metóxi-9-metildibenzo[*c,f*]-2,7-naftiridin-2-ol; ou

11-metóxi-10-(2-metoxietóxi)-4-metildibenzo[c,f]-2,7-naftiridina-3,6-diamina,

ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

23. Composição, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo com a reivindicação 22, e um veículo fisiologicamente aceitável.

24. Método para o tratamento de um transtorno proliferativo, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende a administração a um sujeito necessitado uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo com a reivindicação 22.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno proliferativo é câncer.

26. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que the sujeito é um ser humano.

27. Método para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende o aquecimento de reagentes químicos em um solvente com um ponto de ebulição superior a 100°C, os reagentes reagindo, dessa maneira, para formar um composto de acordo com a reivindicação 1.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é orto diclorobenzeno, éter difenílico, polietileno glicol, nitrobenzeno, ou etoxietanol.

29. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é etoxietanol.

30. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** adicionalmente pelo fato de que compreende o uso de um catalisador de próton.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador compreende cloridrato de piridina, ácido para-tolueno sulfônico ou PPTS ou uma combinação deles.

32. Método para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende a aplicação de radiação de microondas aos reagentes químicos, que, dessa maneira, reagem para formar um composto de acordo com a reivindicação 1.

PI 0619785-0

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO PROLIFERATIVO E MÉTODO DE PREPARAÇÃO"

A presente invenção se refere a derivados de dibenzonaftiridina, composições compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina e métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno proliferativo, compreendendo a administração a um sujeito necessitado de uma quantidade eficaz de um derivado de dibenzonaftiridina.