

(11) Número de Publicação: **PT 1465625 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4375 (2007.10) **A61K 31/5025**
(2007.10)

C07D 491/22 (2007.10) **C07D 491/147** (2007.10)

A61P 35/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2002.11.14**

(30) Prioridade(s): **2001.11.14 US 332734 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.02.03**
046/2010

(73) Titular(es):

RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY
OLD QUEENS BUILDING, SOMERSET AND
GEORGE STREETS NEW BRUNSWICK, NJ
08903

US

(72) Inventor(es):

EDMOND J. LAVOIE
ALEXANDER L. RUCHELMAN
LEROY F. LIU

US

US

US

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **VENENOS DE TOPOISOMERASE SOLUBILIZADOS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"VENENOS DE TOPOISOMERASE SOLUBILIZADOS"

Antecedentes da Invenção

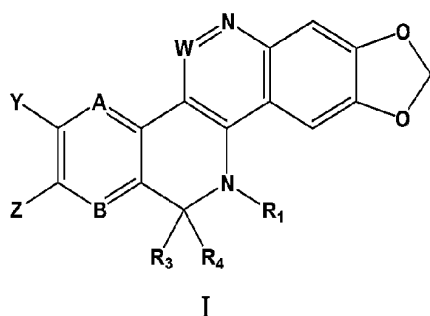
As topoisomerasas de ADN são enzimas que estão presentes nos núcleos de células onde catalisam a quebra e reunião de estirpes de ADN, as quais controlam o estado topológico de ADN. Estudos recentes também sugerem que as topoisomerasas também estão envolvidas na regulação do padrão de super-enrolamento durante a transcrição de ARN. Existem duas classes principais de topoisomerasas de mamífero. A topoisomerase I de ADN catalisa alterações no estado topológico de ADN duplo, por realização de ciclos de quebra de união de cadeia simples transitórios. Em contraste, a topoisomerase II de mamífero altera a topologia de ADN ao provocar uma quebra de cadeia dupla com ponte de enzima transitória seguido de passagem de cadeia e nova selagem. A topoisomerase II de mamífero foi ainda classificada como Tipo II α e Tipo II β . A actividade antitumoral associada a agentes que são venenos de topoisomerase está associada com a sua capacidade em estabilizar o complexo enzima-ADN clivável. Esta estabilização induzida por fármaco do complexo enzima-ADN clivável converte eficazmente a enzima num veneno celular.

Vários agentes antitumorais em utilização clínica têm actividade potente como venenos de topoisomerase II de mamífero. Estes incluem adriamicina, actinomicina D, daunomicina, VP-16 e VM-26 (teniposido ou epipodofilotoxina). Em contraste com o número de fármacos clínicos e experimentais que actuam como

venenos de topoisomerase II, existe actualmente apenas um número limitado de agentes que foram identificados como venenos de topoisomerase I. A camptotecina e os seus análogos estruturalmente relacionados, estão entre os venenos de topoisomerase I mais extensivamente estudados. Recentemente foram identificados como venenos de topoisomerase I, bi- e terbenzimidazoles (Chen *et al.*, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1332-1335; Sun *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3638-3644; Kim *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 992-998), determinados alcalóides de benzo[c]fenantridina e protoberberina e os seus análogos sintéticos (Makhey *et al.*, *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 1-12; Janin *et al.*, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 708-713; Makhey *et al.*, *Bioorg & Med. Chem.* **1996**, *4*, 781-791), assim como os metabolitos fúngicos, bulgareína (Fujii *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 13160-13165) e saintopina (Yamashita *et al.*, *Biochemistry* **1991**, *30*, 5838-5845) e indolocarbazoles (Yamashita *et al.*, *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069-12075). Outros venenos de topoisomerase foram identificados, incluindo determinados compostos benzo[i]fenantridina e cinolina (ver LaVoie *et al.*, Patente U.S. N° 6140328 (735.037W01) e documento W001/32631 (735.044W01). Apesar destes compostos serem úteis, são, de certa forma, limitados devido à sua baixa solubilidade.

Sumário da Invenção

A requerente desenvolveu compostos com propriedades de solubilidade melhoradas que também têm actividade inibidora face a topoisomerase I e/ou topoisomerase II. Deste modo, a invenção proporciona um composto da invenção que é um composto de fórmula I:



em que:

A e B são independentemente N ou CH;

W é N ou CH;

R₃ e R₄ são, cada, independentemente, H, alquilo(C₁-C₆) ou alquilo(C₁-C₆) substituído, ou R₃ e R₄, em conjunto, são =O, =S, =NH ou =N-R₂;

Y e Z são, independentemente, hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆) substituído, alcanoiloxilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆) substituído, -O-P(=O)(OH)₂ ou -O-C(=O)NR_cR_d; ou Y e Z, em conjunto com os átomos de carbono anelares ao qual estão ligados, formam um anel alquilenodioxilo com de 5 a 7 átomos anelares;

R₁ é um -alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos R_z solubilizantes seleccionados do grupo consistindo em hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo, e NR_aR_b, em que R_a e R_b podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de hidrogénio e alquilo;

R₂ é alquilo(C₁-C₆) ou alquilo(C₁-C₆) substituído; e

R_c e R_d são, cada, independentemente, alquilo(C₁-C₆) ou alquilo(C₁-C₆) substituído; ou R_c e R_d, em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel N'-{alquil(C₁-C₆)}piperazino, pirrolidino ou piperidino, cujo anel pode estar opcionalmente substituído com um ou mais de arilo, heteroarilo ou heterociclo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção em combinação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona um composto da invenção para utilização em terapia médica, de um modo preferido, para utilização no tratamento de cancro, por exemplo, tumores sólidos, assim como a utilização de um composto da invenção para o fabrico de um medicamento útil para o tratamento de cancro, por exemplo, tumores sólidos.

São também aqui descritos processos e novos intermediários que são úteis para preparar compostos da invenção. Alguns dos compostos de fórmula I são úteis para preparar outros compostos de fórmula I.

Descrição Pormenorizada

As seguintes definições são utilizadas, excepto se descrito de outra forma.

“Alquilo(C₁-C₆)” refere-se a cadeias de carbono lineares e ramificadas com um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, mas a referência a um radical individual, tal como “propilo”, abrange apenas o radical de cadeia linear, estando um isómero de cadeia ramificada, tal como “isopropilo” especificamente referido.

“Alquilo(C₁-C₆) substituído” é um grupo alquilo da fórmula alquilo(C₁-C₆), como definido acima, em que um ou mais (e. g., 1 ou 2) átomos de carbono na cadeia de alquilo foram substituídos com um heteroátomo independentemente seleccionado de -O-, -S- e NR- (em que R é hidrogénio ou alquiloC₁-C₆) e/ou em que o grupo alquilo está substituído com de 1 a 5 substituintes independentemente seleccionados de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (e. g., -CO₂Me), ciano, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo (COOH), ariloxilo, heteroariloxilo, heterociclooxilo, nitro e -NR^aR^b, em que R^a e R^b podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de hidrogénio, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, heteroarilo e heterocíclico. Grupos alquilo(C₁-C₆) substituídos são exemplificados, por exemplo, por grupos tais como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-carboxietilo, alquilaminas hidroxiladas, tal como 2-hidroxi-aminoetilo. Grupos alquilo(C₁-C₆) substituídos preferidos são grupos alquilo(C₁-C₆) substituídos com um ou mais substituintes da fórmula -NR_aR_b, em

que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico contendo azoto. Exemplos específicos desses anéis heterocíclicos incluem piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino. Outros grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos preferidos são grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais anéis heterocíclicos contendo oxigénio ligado a carbono. Exemplos específicos desses anéis heterocíclicos oxigenados são, por exemplo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo e 1,4-dioxanilo.

“Alcoxilo(C_1-C_6)” refere-se a grupos da fórmula alquil(C_1-C_6)-O-, em que alquilo(C_1-C_6) é como aqui definido. Grupos alcoxilo preferidos incluem, como exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexoxilo e 1,2-dimetilbutoxilo.

“Alcoxilo(C_1-C_6) substituído” refere-se a um grupo alquil(C_1-C_6)-O- substituído, em que alquilo(C_1-C_6) substituído é como definido acima. Alcoxilo(C_1-C_6) substituído é exemplificado por grupos, tais como $O-CH_2CH_2-NR_aR_b$, $O-CH_2CH_2-CHR_aR_b$ ou $O-CH_2-CHOH-CH_2-OH$. Grupos alcoxilo(C_1-C_6) substituídos preferidos são alquilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais substituintes da fórmula $-NR_aR_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico. Exemplos específicos desses anéis heterocíclicos incluem piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino. Outros grupos alcoxilo(C_1-C_6) substituídos preferidos são grupos alcoxilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais anéis heterocíclicos contendo oxigénio ligado a carbono. Exemplos específicos de substituintes de anel heterocíclico oxigenado preferidos são, por exemplo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, 1,4-dioxanilo e grupos semelhantes. Exemplos específicos

desses anéis heterocíclicos oxigenados são, por exemplo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo e 1,4-dioxanilo.

“Alcanoiloxilo(C₁-C₆)” inclui, a título de exemplo, formiloxilo, acetoxilo, propanoiloxilo, iso-propanoiloxilo, n-butanoiloxilo, *terc*-butanoiloxilo, *sec*-butanoiloxilo, n-pentanoiloxilo, n-hexanoiloxilo e 1,2-dimetilbutanoiloxilo.

“Alcanoiloxilo(C₁-C₆) substituído” refere-se a um grupo alcanoiloxilo(C₁-C₆), em que um ou mais (e. g., 1 ou 2) átomos de carbono na cadeia de alquilo foram substituídos com um heteroátomo independentemente seleccionado de -O-, -S- e NR- (em que R é hidrogénio ou alquiloC₁-C₆) e/ou em que o grupo alquilo está substituído com de 1 a 5 substituintes independentemente seleccionados de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (e. g., -CO₂Me), ciano, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo (COOH), ariloxilo, heteroariloxilo, heterociclooxilo, nitro e -NR^aR^b, em que R^a e R^b podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de hidrogénio, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, heteroarilo e heterocíclico. Alcanoiloxilo(C₁-C₆) substituído é exemplificado por grupos, tais como -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b e O-C(=O)-CHOH-CH₂-OH. Grupos alcanoiloxilo(C₁-C₆) substituídos preferidos são grupos em que o grupo alquilo está substituído com um ou mais anéis heterocíclicos contendo azoto e oxigénio, tais como piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo e 1,4-dioxanilo.

Arilo refere-se a um radical fenilo ou um radical carbocíclico bicíclico orto-fundido tendo cerca de nove a dez átomos anelares, no qual pelo menos um anel é aromático. Exemplos de arilo incluem fenilo, indenilo e naftilo.

Heteroarilo abrange um radical ligado via um carbono anelar de um anel aromático monocíclico contendo cinco ou seis átomos anelares consistindo de carbono e um a quatro heteroátomos, cada seleccionado do grupo consistindo em oxigénio não peróxido, enxofre e N(X) em que X está ausente ou é H, O, alquilo(C₁-C₄), fenilo ou benzilo, bem como um radical de um heterociclo bicíclico orto-fundido de cerca de oito a dez átomos anelares daí derivados, particularmente, um derivado benzo ou um derivado por fusão de um dirradical propileno, trimetileno ou tetrametileno. Exemplos de heteroarilo incluem furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoílo, isoxazoílo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo (ou seu N-óxido), tienilo, pirimidinilo (ou seu N-óxido), indolilo, isoquinolilo (ou seu N-óxido) e quinolilo (ou seu N-óxido).

O termo "heterociclo" refere-se a um grupo não aromático cíclico saturado ou, parcialmente insaturado, monovalente que contém, pelo menos, um heteroátomo, de um modo preferido, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de azoto (NR_x, em que R_x é hidrogénio, alquilo ou uma ligação directa no ponto de ligação do grupo heterociclo), enxofre, fósforo e oxigénio em, pelo menos, um anel cíclico e que pode ser monocíclico ou multicíclico. Tais grupos heterociclos contêm, de um modo preferido, desde 3 a 10 átomos. O ponto de ligação do grupo heterociclo pode ser um átomo de carbono ou azoto. Este termo também inclui grupos heterociclo fundidos a um grupo arilo ou heteroarilo, com a

condição de que o ponto de ligação seja num anel contendo heteroátomo não aromático. Grupos heterociclo representativos incluem, como exemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, indolin-3-ilo, 2-imidazolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ilo e quinuclidinilo.

“Ariloxilo” refere-se a um grupo da fórmula aril-O-, em que arilo é como aqui definido. Exemplos de grupos ariloxilo incluem fenoxilo e 1-naftiloxilo.

“Heteroariloxilo” refere-se a um grupo da fórmula heteroaril-O-, em que heteroarilo é como aqui definido. Exemplos de grupos heteroariloxilo incluem 3-piperidiloxilo, 3-furiloxilo e 4-imidazoiloxilo.

“Heterociclooxilo” refere-se a um grupo da fórmula heterocicloo-, em que heterociclo é como aqui definido. Exemplos de grupos heterociclooxilo incluem 4-morfolinooxilo e 3-tetra-hidrofuraniloxilo.

“Ariلالquilo” refere-se a um grupo da fórmula aril-alquil(C₁-C₆)-, em que arilo e alquilo(C₁-C₆) são como aqui definidos.

“Heteroarilalquilo” refere-se a um grupo da fórmula heteroaril-alquil(C₁-C₆)-, em que heteroarilo e alquilo(C₁-C₆) são como aqui definidos.

“Heterocicloalquilo” refere-se a um grupo da fórmula heterociclo-alquil(C₁-C₆)-, em que heterociclo e alquilo(C₁-C₆) são como aqui definidos.

“Grupo(s) R_z solubilizante(s)” é um substituinte que aumenta a solubilidade em água do composto de fórmula I, em comparação com o composto correspondente ao qual falta o substituinte R. O grupo solubilizante é escolhido de hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo, e NR_aR_b , em que R_a e R_b podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de hidrogénio e alquilo.

Grupos R_1 preferidos são exemplificados por, por exemplo, grupos tais como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-carboxietilo, alquilaminas hidroxiladas, tal como 2-hidroxi-aminoetilo, e grupos semelhantes. Outros grupos R_1 preferidos são grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais substituintes da fórmula $-NR_aR_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico contendo azoto, ou grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais anéis heterocíclicos contendo oxigénio. Exemplos específicos desses anéis heterocíclicos incluem piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino. Ainda outros grupos R_1 preferidos são grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos com um ou mais anéis heterocíclicos contendo oxigénio ligado a carbono. Exemplos específicos desses anéis heterocíclicos oxigenados são, por exemplo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo e 1,4-dioxanilo.

Valores específicos e preferidos apresentados a seguir para radicais, substituintes e gamas são apenas para ilustração; não excluem outros valores definidos ou outros valores nas gamas definidas para os radicais e substituintes.

Especificamente, alquilo(C₁-C₆) pode ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo ou hexilo.

Especificamente, alcoxilo(C₁-C₆) pode ser metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, pentoxilo, 3-pentoxilo ou hexoxilo.

Um valor específico para A é CH.

Outro valor específico para A é N.

Um valor específico para B é N.

Outro valor específico para B é CH.

Um valor específico para W é N.

Outro valor específico para W é CH.

Um valor específico para Y é OH.

Outro valor específico para Y é alcoxilo(C₁-C₆).

Outro valor específico para Y é -OCH₃.

Outro valor específico para Y é alcoxilo(C₁-C₆) substituído.

Outro valor específico para Y é $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Outro valor específico para Y é $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$, em que R_a e R_b são hidrogénio ou alquilo (C_1-C_6).

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino.

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$.

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Outro valor específico para Y é alquilo (C_1-C_6) substituído com um ou mais anéis tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropirranilo ou 1,4-dioxanilo.

Outro valor específico para Y é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$.

Um valor específico para Z é OH .

Outro valor específico para Z é alcoxilo (C_1-C_6).

Outro valor específico para Z é OCH_3 .

Outro valor específico para Z é alcoxilo (C_1-C_6) substituído.

Outro valor específico para Z é $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Outro valor específico para Z é $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Outro valor específico para Z é $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Outro valor específico para Z é $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$, em que R_a e R_b são hidrogénio ou alquilo (C_1-C_6).

Outro valor específico para Z é $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino.

Outro valor específico para Z é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Outro valor específico para Z é alquilo (C_1-C_6) substituído com um ou mais anéis tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropirranilo ou 1,4-dioxanilo.

Outro valor específico para Z é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$.

Um valor específico para R_3 e R_4 é H.

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é =O.

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é =S.

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é =NH.

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é =N- R_2 .

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é =N- R_2 , em que R_2 é alquilo (C_1-C_6).

Outro valor específico para R_3 e R_4 em conjunto é $=N-R_2$, em que R_2 é alquilo(C_1-C_6) substituído.

Outro valor específico para R_3 é H e R_4 é alquilo(C_1-C_6).

Outro valor específico para R_3 é H e R_4 é alquilo(C_1-C_6) substituído.

Outro valor específico para R_3 é alquilo(C_1-C_6) e R_4 é alquilo(C_1-C_6) substituído.

Outro valor específico para R_3 e R_4 é alquilo(C_1-C_6) substituído.

Um valor específico para R_1 é 2-hidroxietilo.

Outro valor específico para R_1 é 2-aminoetilo.

Outro valor específico para R_1 é 2-(N,N' -dimetilamino)etilo.

Outro valor específico para R_1 é 2-(N,N' -dietilamino)etilo.

Outro valor específico para R_1 é 2-(N,N' -dietanolamino)etilo do fórmula $-CH_2-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)_2$.

Outro valor específico para R_1 ou R_2 é um alquilo(C_1-C_6) substituído com um ou mais grupos hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo.

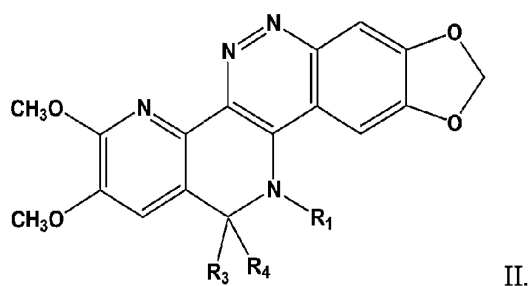
Outro valor específico para R_1 ou R_2 é um alquilo (C_1-C_6) com de 2 a 4 átomos de carbono e substituído com um a dois grupos seleccionados de hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropirranilo ou 1,4-dioxanilo.

Outro valor específico para R_1 ou R_2 é $-CH_2CH_2-NR_aR_b$, em que R_a e R_b são hidrogénio ou alquilo (C_1-C_6).

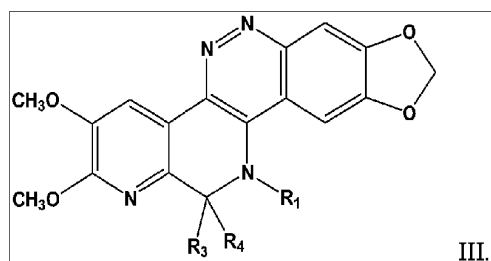
Outro valor específico para R_1 ou R_2 é $-CH_2CH_2-NR_aR_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino.

Um composto de fórmula (I) preferido é o composto 11,12-di-hidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilenodioxi-11-[2-(dimetila-mino)etil]-5,6,11-triazacrisen-12-ona, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

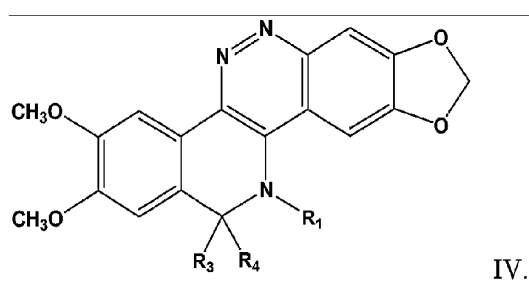
Um composto de fórmula I específico é um composto de fórmula II:



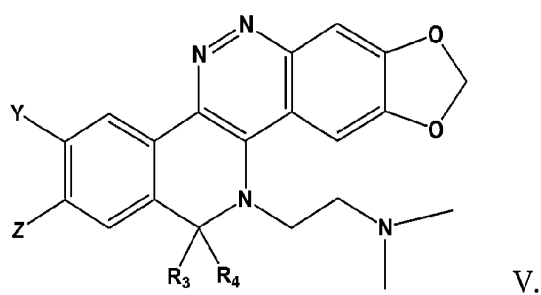
Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula III:



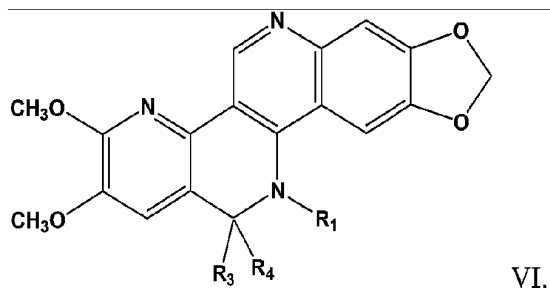
Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula IV:



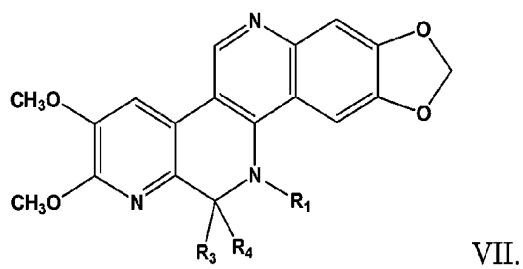
Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula V:



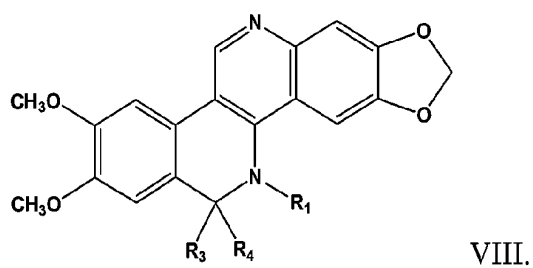
Um composto de fórmula I específico é um composto de fórmula VI:



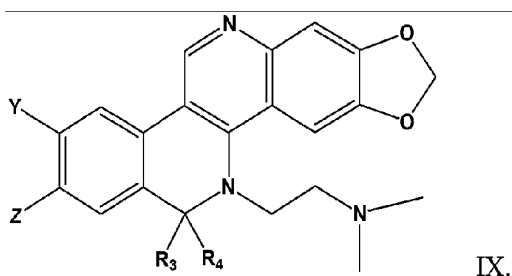
Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula VII:



Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula VIII:



Outro composto de fórmula I específico é um composto de fórmula IX:



Outro composto de fórmula I específico é qualquer um dos compostos das fórmulas II-IX como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

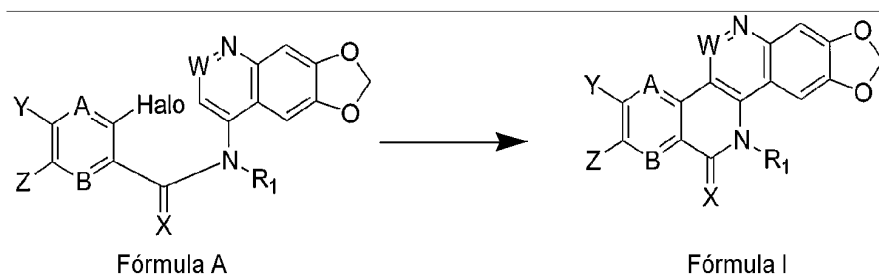
Determinados compostos de fórmula (I) podem funcionar como pro-fármacos para outros compostos de fórmula (I). Por exemplo, um composto de fórmula (I), em que Y e/ou Z é $-O-P(=O)(OH)_2$ ou $-O-C(=O)NR_cR_d$; pode funcionar como um pro-fármaco para um composto de fórmula (I) correspondente, em que Y e/ou Z é hidroxilo. Em conformidade, um sub-conjunto específico de compostos de fórmula (I) são compostos em que Y e/ou Z é $-O-P(=O)(OH)_2$ ou $-O-C(=O)NR_cR_d$. Um composto particularmente preferido é um composto de fórmula (I), em que Y e/ou Z é $-O-P(=O)(OH)_2$. Outro composto preferido é um composto de fórmula (I), em que Y e/ou Z é $-O-C(=O)NR_cR_d$, em que R_c e/ou R_d é alquilo(C_1-C_6) substituído com um ou mais $-NR_eR_f$, em que R_e e R_f são, cada, independentemente, alquilo(C_1-C_6). Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) em que Y e/ou Z é $-O-C(=O)NR_cR_d$, em que R_c e R_d , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel N'-{alquilo(C_1-C_6)}piperazino, pirrolidino ou piperidino. Um composto mais preferido é um composto de fórmula (I), em que Y e/ou Z é $-O-C(=O)NR_cR_d$, em que

R_c e R_d, em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperidino, cujo anel está opcionalmente substituído com um anel heterociclo ligado a N (e. g., piperidino).

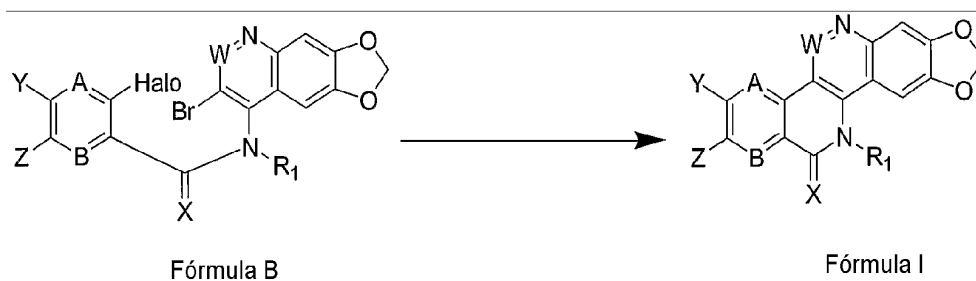
A presente invenção proporciona compostos e compostos intermediários de fórmula I e um método para preparar compostos de fórmula I e compostos intermediários de fórmula I, em que R₁ é -CH₂-OH e grupos do tipo alquilo(C₁-C₆) substituídos com 1-hidroxilo, ou o éster alcanoiloxílico, éster do ácido fosfórico ou éster de fosfato correspondentes, compreendendo a reacção do composto de fórmula I, em que R₁ é H, com um composto que produz hidroxilo adequado, por exemplo, um composto carbonilo, tal como um aldeído, para formar um composto em que R₁ é -CH₂-OH ou grupos do tipo alquilo(C₁-C₆) substituídos com 1-hidroxilo. Os compostos éster alcanoiloxílico, éster do ácido fosfórico ou éster de fosfato correspondentes podem ser preparados por reacção do composto resultante, em que R₁ é -CH₂-OH ou grupos do tipo alquilo(C₁-C₆) substituídos com 1-hidroxilo com um reagente que forma éster adequado, tais como um composto haleto de acilo, éster do ácido fosfórico ou haleto de fosforilo. Os compostos intermediários acima também podem funcionar como pro-fármacos para outros compostos de fórmula (I). Será entendido por um especialista na técnica, que os grupos, aqui R₁, é -CH₂-OH ou grupos do tipo alquilo(C₁-C₆) substituídos com 1-hidroxilo, podem ser estabilizados ou preservados com grupos protectores conhecidos, tais como ésteres de carboxilato, fosfatos, e grupos semelhantes. Ver, por exemplo, Krogsgaard-Larsen P e Bundgaard A (eds), "A Textbook Of Drug Design and Development", 2^a ed., Harwood, 1996.

Um composto de fórmula I pode ser preparado por submissão de um intermediário de fórmula A correspondente, a condições de ciclização adequadas; por exemplo, por tratamento com acetato de paládio e trifenilfosfina, como ilustrado no Esquema 1 a seguir. Um composto de fórmula I também pode ser preparado por submissão de um intermediário de fórmula B correspondente, a condições adequadas para a formação do sistema anelar tetracíclico; por exemplo, por tratamento com um reagente de estanho adequado, como ilustrado no Esquema 2 a seguir. Os compostos da presente invenção incluem intermediários de fórmulas A e B.

Esquema 1

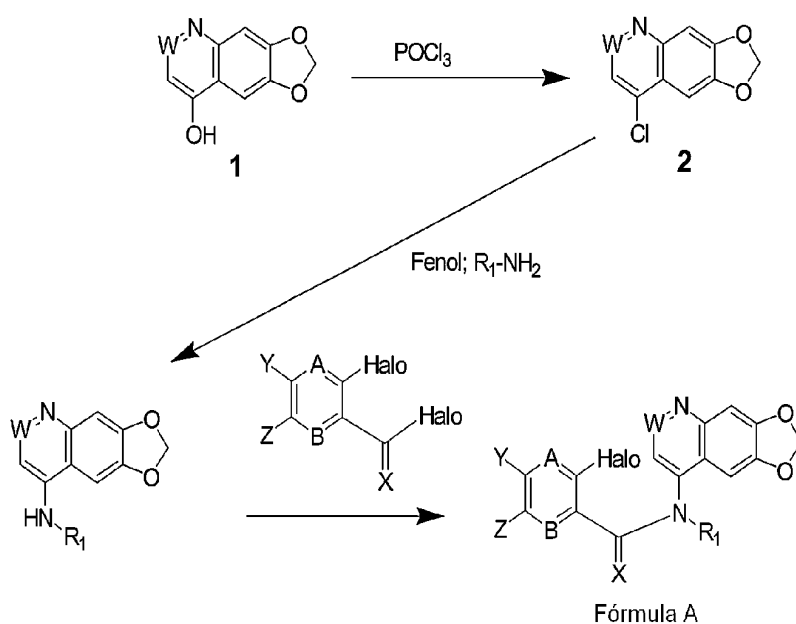


Esquema 2



Outras condições adequadas para a formação do sistema anelar a partir de intermediários de fórmula A e fórmula B são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, ver Feiser e Feiser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, 1967; March, J. "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 4ª ed., 1992; House, H. O., "Modern Synthetic Reactions", 2ª ed., W. A. Benjamin, Nova Iorque, 1972; e Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., 1999, Wiley-VCH Publishers, Nova Iorque.

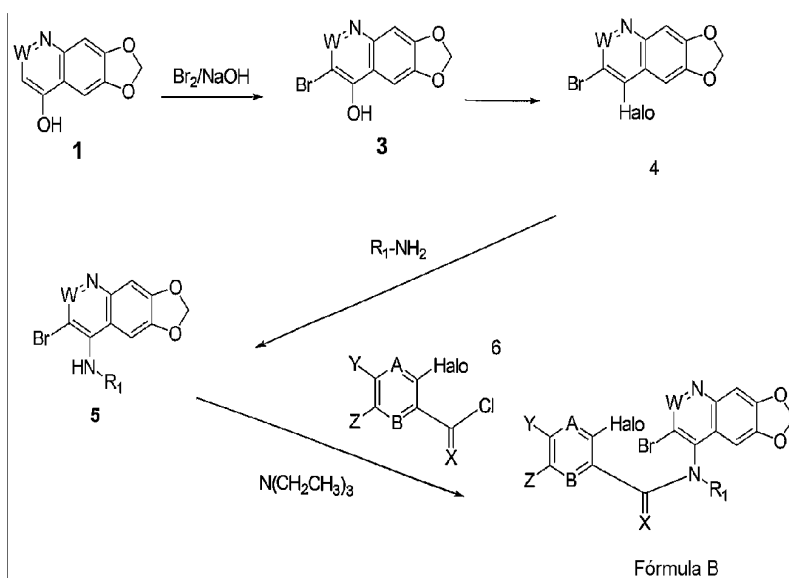
Um intermediário de fórmula A pode ser preparado a partir de materiais de partida prontamente disponíveis utilizando processos que são conhecidos na técnica ou podem ser preparados utilizando processos ilustrados a seguir.



A cloração do Composto 1 proporciona o cloro-composto 2, o qual pode ser convertido na amina correspondente, por formação do intermediário fenoxilo correspondente e subsequente reacção com uma amina adequada. A amina resultante pode ser acilada com

o cloreto de acilo adequadamente substituído para proporcionar o intermediário de fórmula A.

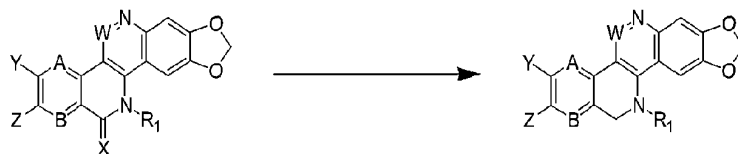
De um modo semelhante, um intermediário de fórmula B pode ser preparado a partir de materiais de partida prontamente disponíveis utilizando processos que são conhecidos na técnica ou podem ser preparados utilizando processos ilustrados a seguir.



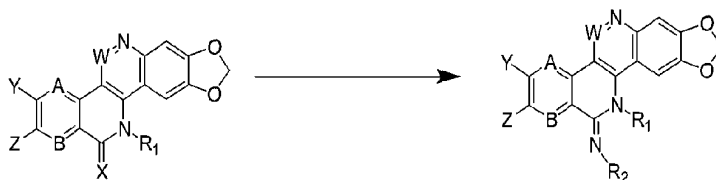
A bromação do composto **1** proporciona o composto **3**, o qual pode ser convertido no halo-composto **4** utilizando processos conhecidos na técnica. A reacção com uma amina ou sal de amónio adequado proporciona o composto **5** amino, o qual pode ser convertido num intermediário de fórmula B por tratamento com um cloreto de ácido **6** adequado.

Uma via alternativa para a formação de derivados 5,6-di-hidro de fórmula I envolve a redução da lactama ou a dessulfurização da tioamida, como ilustrado a seguir. Além disso, podem modificar-se os compostos de fórmula I para

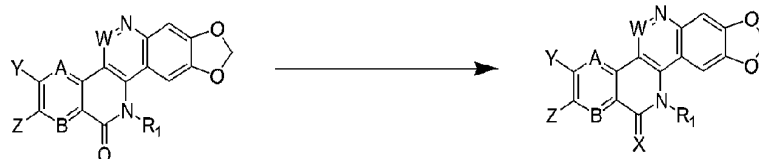
proporcionar outros compostos relacionados de fórmula I, como ilustrado abaixo.



Em que X = O ou S



Em que X = O ou S



Em que X = S, NR₂

Os materiais de partida utilizados nos métodos sintéticos aqui descritos estão comercialmente disponíveis, têm sido descritos na literatura científica ou podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis utilizando processos conhecidos na técnica. Pode ser desejável utilizar, opcionalmente, um grupo protector durante todos ou partes dos processos sintéticos acima descritos. Tais grupos protectores e métodos para a sua introdução e remoção são bem conhecidos na técnica. Ver Greene, T.W.; Wutz, P.G.M. "Protecting Groups In Organic Synthesis", segunda edição, 1991, Nova Iorque, John Wiley & Sons, Inc.

Será entendido, pelos especialistas na técnica, que compostos da invenção tendo um centro quiral podem existir nas, e serem isolados nas, formas opticamente activa e racémica. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Entender-se-á que a presente invenção abrange qualquer forma racémica, opticamente activa, polimórfica ou estereoisomérica ou as suas misturas, de um composto da invenção que possui as propriedades úteis como aqui descritas, sendo bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente activas (por exemplo, por resolução da forma racémica por técnicas de recristalização, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos, por síntese quiral ou por separação cromatográfica utilizando uma fase quiral estacionária) e como determinar actividade de inibição de topoisomerase ou actividade citotóxica utilizando os testes padrão aqui descritos ou utilizando outros testes semelhantes que são bem conhecidos na técnica. Os compostos da presente invenção podem conter centros quirais, por exemplo, no átomo anelar da posição 6 na fórmula I, quando R_3 e R_4 são diferentes. Os compostos da presente invenção também podem conter centros quirais, por exemplo, em qualquer dos substituintes Y, Z, R_1 , R_2 quando R_3 e R_4 em conjunto são $=N-R_2$, e R_3 ou R_4 .

Nos casos em que os compostos são suficientemente básicos ou ácidos para formar sais de ácido ou base não tóxicos estáveis, pode ser adequada a administração dos compostos como sais. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são sais de adição de ácidos orgânicos formados com ácidos, os quais formam um anião fisiologicamente aceitável, por exemplo, tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetogluturato e α -glicerofosfato. Os sais inorgânicos adequados também podem ser

formados incluindo sais cloridrato, sulfato, nitrato, bicarbonato e carbonato.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos utilizando processos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo, por reacção de um composto suficientemente básico, tal como uma amina, com um ácido adequado proporcionando um anião fisiologicamente aceitável. Também podem ser preparados sais de ácidos carboxílicos de metal alcalino, por exemplo, sódio, potássio ou lítio, ou de metal alcalino terroso, por exemplo, cálcio.

Os compostos de fórmula I podem ser formulados como composições farmacêuticas e administrados a um mamífero hospedeiro, tal como um doente humano, numa variedade de formas adaptadas à via de administração escolhida, ou seja, oralmente ou parentericamente, por vias intravenosa, intramuscular, tópica ou subcutânea.

Assim, os presentes compostos podem ser sistemicamente administrados, por exemplo, oralmente, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, tais como um diluente inerte ou um veículo comestível assimilável. Podem estar incluídos em cápsulas de gelatina duras ou macias, podem estar prensados em comprimidos ou podem ser incorporados directamente com o alimento do doente. Para administração terapêutica oral, o composto activo pode ser combinado com um ou mais excipientes e utilizado na forma de comprimidos para ingestão, comprimidos bocais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas e semelhantes. Tais composições e preparações devem conter, pelo menos 0,1% de composto activo. A percentagem das composições e preparações pode, evidentemente, ser variada e

pode estar, convenientemente, entre cerca de 2 a cerca de 60% do peso de uma determinada forma de dosagem unitária. A quantidade de composto activo nas referidas composições terapeuticamente úteis é tal que será obtido um nível de dosagem eficaz.

Os comprimidos, trociscos, pílulas, cápsulas e semelhantes, também podem conter o seguinte: aglutinantes, tais como goma de tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes, tal como fosfato dicálcico; um agente desagregante, tais como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e semelhantes; um lubrificante, tal como estearato de magnésio; e um agente adoçante, tais como sacarose, frutose, lactose ou aspartame, ou um agente aromatizante, tais como aroma de hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, ou pode ser adicionado aroma de cereja. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, pode conter, além dos materiais do tipo acima, um veículo líquido, tal como um óleo vegetal ou um polietilenoglicol. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou, para de outra forma, modificar a forma física da forma de dosagem unitária sólida. Por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem estar revestidos com gelatina, cera, goma-laca ou açúcar e semelhantes. Um xarope ou elixir pode conter o composto activo, sacarose ou frutose como um agente adoçante, metil e propilparabenos como conservantes, um pigmento e aromatizante, tal como aroma de cereja ou laranja. Evidentemente, qualquer material utilizado na preparação de qualquer forma de dosagem unitária deve ser farmacologicamente aceitável e praticamente não tóxico nas quantidades utilizadas. Além disso, o composto activo pode ser incorporado nas preparações e dispositivos de libertação sustentada.

O composto activo também pode ser administrado intravenosamente ou intraperitonealmente por perfusão ou injeção. As soluções do composto activo, ou seus sais, podem ser preparadas em água, opcionalmente misturados com um agente tensoactivo não tóxico. As dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos, triacetina, e suas misturas e em óleos. Sob condições normais de armazenamento e utilização, estas preparações contêm um conservante para prevenir o crescimento de microrganismos.

As formas de dosagem farmacêuticas adequadas para injeção ou perfusão podem incluir soluções ou dispersões aquosas esterilizadas ou pós esterilizados compreendendo o ingrediente activo, as quais estão adaptadas para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões, injectáveis ou para perfusão esterilizadas, opcionalmente encapsuladas em lipossomas. Em todos os casos, a forma de dosagem final deve estar esterilizada, fluida e estável sob as condições de fabrico e armazenamento. O veículo ou transportador líquido pode ser um solvente ou meio de dispersão líquido compreendendo, por exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicóis líquidos e semelhantes), óleos vegetais, ésteres de glicerilo não tóxicos, e suas misturas adequadas. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pela formação de lipossomas, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões ou pela utilização de tensoactivos. A prevenção da acção de microrganismos pode ser conseguida por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e semelhantes. Em muitos casos, será preferido incluir agentes isotónicos, por exemplo, açúcares, tampões ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injectáveis pode

ser conseguida pela utilização, nas composições, de agentes que atrasam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

As soluções injectáveis esterilizadas são preparadas por incorporação do composto activo na quantidade necessária, no solvente apropriado, com vários dos outros ingredientes acima enumerados, como necessário, seguido de esterilização com filtro. No caso de pós esterilizados para a preparação de soluções injectáveis esterilizadas, os métodos preferidos de preparação são técnicas de secagem a vácuo e liofilização, as quais proporcionam um pó do ingrediente activo e qualquer ingrediente adicional desejável presente nas soluções anteriormente esterilizadas por filtração.

Para administração tópica, os presentes compostos podem ser aplicados na forma pura, *i. e.*, quando são líquidos. No entanto, será geralmente desejável administrar os mesmos à pele, como composições ou formulações, em combinação com um veículo dermatologicamente aceitável que pode ser um sólido ou um líquido.

Os veículos sólidos úteis incluem sólidos finamente divididos, tais como talco, argila, celulose microcristalina, sílica, alumina e semelhantes. Os veículos líquidos úteis incluem água, álcoois ou glicóis, ou misturas água-álcool/glicol, em que os presentes compostos podem estar dissolvidos ou dispersos a níveis eficazes, opcionalmente com o auxílio de tensoactivos não tóxicos. Adjuvantes, tais como fragrâncias e agentes antimicrobianos adicionais podem ser adicionados para otimizar as propriedades para uma dada utilização. As composições líquidas resultantes podem ser

aplicadas a partir de camadas absorventes, utilizadas para impregnar ligaduras e outros pensos, ou pulverizadas na área afectada utilizando pulverizadores do tipo bomba ou de aerossol.

Espessantes, tais como polímeros sintéticos, ácidos gordos, sais e ésteres de ácidos gordos, álcoois gordos, celulosas modificadas ou materiais minerais modificados também podem ser utilizados com veículos líquidos para formar pastas dispersíveis, géis, unguentos, sabões e semelhantes, para aplicação directa na pele do utilizador.

Exemplos de composições dermatológicas úteis que podem ser utilizadas para libertar os compostos de fórmula I na pele são conhecidos na técnica; por exemplo, ver Jacquet *et al.* (Pat. U.S. N° 4608392), Geria (Pat. U.S. N° 4992478), Smith *et al.* (Pat. U.S. N° 4559157) e Wortzman (Pat. U.S. N° 4820508).

Dosagens úteis dos compostos de fórmula I podem ser determinadas por comparação das suas actividades *in vitro*, e actividade *in vivo* em modelos animais. Os métodos para a extrapolação de dosagens eficazes em murganhos, e outros animais, para humanos são conhecidos na técnica; por exemplo, ver Pat. U.S. N° 4938949.

Geralmente, a concentração do(s) composto(s) de fórmula I numa composição líquida, tal como uma loção, será de desde cerca de 0,1-25 % p, de um modo preferido, desde cerca de 0,5-10 % p. A concentração numa composição semi-sólida ou sólida, tal como um gel ou um pó será de cerca de 0,1-5 % p, de um modo preferido, cerca de 0,5-2,5 % p.

A quantidade do composto ou um seu sal ou derivado activo, necessária para utilização no tratamento irá variar não apenas com o sal seleccionado, em particular, mas também com a via de administração, a natureza da patologia a ser tratada e a idade e estado do doente e será, em última análise, critério do médico ou clínico presente.

No entanto, em geral, uma dose adequada estará na gama de desde cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg, e. g., desde cerca de 10 a cerca de 75 mg/kg de peso corporal por dia, tal como 3 a cerca de 50 mg por quilograma de peso corporal do recipiente por dia, de um modo preferido, na gama de 6 a 90 mg/kg/dia, de um modo mais preferido, na gama de 15 a 60 mg/kg/dia.

O composto pode convenientemente ser administrado em forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo 5 a 1000 mg, convenientemente, 10 a 750 mg, mais convenientemente, 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosagem unitária.

Idealmente, o ingrediente activo deve ser administrado para conseguir picos de concentração de concentrações de plasma máximas do composto activo de desde cerca de 0,5 a cerca de 75, μM , de um modo preferido, cerca de 1 a 50 μM , de um modo mais preferido, cerca de 2 a cerca de 30 μM . Isto pode ser conseguido, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução 0,05 a 5% do ingrediente activo, opcionalmente, em soro fisiológico, ou administrado oralmente como uma pílula contendo cerca de 1-100 mg do ingrediente activo. Níveis sanguíneos desejáveis podem ser mantidos por perfusão contínua para proporcionar cerca de 0,01-5,0 mg/kg/h ou por perfusões intermitentes contendo cerca de 0,4-15 mg/kg do(s) ingrediente(s) activo(s).

A dose desejada pode ser convenientemente apresentada numa única dose ou como doses divididas administradas em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais sub-doses por dia. A sub-dose em si pode ainda ser dividida, e. g., num número de administrações discretas vagamente espaçadas; tais como múltiplas inalações a partir de um insuflador ou por aplicação de uma pluralidade de gotas no olho.

A capacidade de um composto da invenção de realizar clivagem de ADN mediada por topoisomerase I ou II pode ser determinada utilizando modelos farmacológicos que são bem conhecidos na técnica, por exemplo, utilizando um modelo como o Teste A descrito a seguir.

Teste A. Ensaio de clivagem de ADN mediada por Topoisomerase I

A topoisomerase I humana foi expressa em *E. Coli* e isolada como uma proteína de fusão recombinante, utilizando um sistema de expressão T7, como descrito anteriormente, ver Makhey, D. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 1-11. A topoisomerase I de ADN foi purificada a partir de glândula de timo de vitelo, como documentado anteriormente, ver Maniatis, T., et al., *J. molecular Cloning, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nova Iorque, 149-185). YepG de plasmídeo também foi purificado pelo método de lise alcalina seguido de desproteinação por fenol e método de centrifugação isopícnicica CsCl/etídio, como descrito, ver Maniatis, T.; Fritsch, E. F.; Sambrook, *J. molecular Cloning, a Laboratory Manual*; Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor, NI 1982; pp 149-185. A marcação terminal do plasmídeo foi

conseguida por digestão com uma enzima de restrição seguido de preenchimento terminal com polimerase Klenow, como descrito anteriormente, ver Liu, L. F.; Rowe, T. C.; Yang, L.; Tewey, K. M.; Chen, G. L., *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 15365. Os ensaios de clivagem foram realizados como descrito anteriormente, ver B. Gatto *et al. Cancer Res.*, **1996**, 56, 2795-2800. O fármaco e o ADN na presença de topoisomerase I foi incubado durante 30 minutos a 37 °C. Após desenvolvimento dos géis, foi tipicamente utilizada exposição de 24 horas para obter autorradiogramas mostrando a extensão de fragmentação de ADN. Os valores de clivagem de ADN mediada por topoisomerase I são descritos como REC, Relative Effective Concentration, *i. e.*, concentrações relativas a 2,3-dimetoxi-8,9-metilenodioxibenzo[*i*]fenantridina, cujo valor é arbitrariamente assumido como 1,0, as quais são capazes de produzir a mesma clivagem no ADN do plasmídeo na presença de topoisomerase I humana. A potência relativa foi baseada na quantidade relativa de fármaco necessária para induzir, aproximadamente, 10% de fragmentação de ADN. Os ensaios são realizados sob a direcção de Dr. L. F. Liu, Department of Pharmacology, The University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, New Jersey.

Um ensaio semelhante pode ser utilizado para avaliar a capacidade de um composto da invenção para efectuar clivagem de ADN mediada por topoisomerase II, por substituição da topoisomerase I humana utilizada no Teste A com uma topoisomerase II adequada.

A camptotecina é reconhecida como estando entre os inibidores de topoisomerase I mais potentes. O composto 5 tem potência semelhante como um inibidor de topoisomerase I

relativamente a Irinotecano e Topotecano, estando ambos em utilização clínica, bem como a Camptotecina no ensaio de complexo clivável aqui pormenorizado.

Tabela 1

<u>Composto</u>	<u>RPMI 8402</u> <u>valores de IC₅₀ [µM]</u>	<u>CPT-K5</u>
5	0,003	1,2
Camptotecina	0,002	4,5
Irinotecano	0,57	> 100
Topotecano	0,005	> 10

Os dados na Tabela 1 demonstram que um composto representativo da presente invenção pode funcionar como agentes citotóxicos contra linhagens de células tumorais.

Os efeitos citotóxicos de um composto da invenção podem ser determinados utilizando modelos farmacológicos que são bem conhecidos na técnica, por exemplo, utilizando um modelo como o Teste B descrito a seguir.

Teste B. Inibição de Crescimento Celular: Ensaio de citotoxicidade de tetrazólio MTT em placa de microtitulação (Células RPMI 8402, CPT-K5, U937, U937/CR)

A citotoxicidade é determinada utilizando o ensaio de citotoxicidade de tetrazólio MTT em placa de microtitulação (MTA), ver Chen A.Y. et al. *Cancer Res.* **1993**, 53, 1332; Mosmann, T. J., *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55; e Carmichael, J. et al.

Cancer Res. **1987**, 47, 936. O linfoblasto humano RPMI 8402 e sua variante de linha celular resistente à camptotecina, CPT-K5 foram proporcionados pelo Dr. Toshiwo Andoh (Anchi Cancer Research Institute, Nagoya, Japão), ver Andoh, T.; Okada, K, *Adv. in Pharmacology* **1994**, 29B, 93, células de leucemia mielóide U-937 humanas e células U-937/CR foram descritas por Rubin *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 2433-2439. O ensaio de citotoxicidade é realizado por utilização de placas de microtitulação de 96 poços utilizando 2000 células/poço, em 200 µL de meio de crescimento. As células são cultivadas em suspensão, a 37 °C, em CO₂ a 5% e mantidas por passagem regular em meio RPMI com suplemento de soro fetal de bovino a 10% inactivado por calor, L-glutamina (2 mM), penicilina (100 U/mL) e estreptomicina (0,1 mg/mL). Para determinação de IC₅₀, as células foram continuamente expostas durante 3-4 dias a concentrações de fármaco variáveis e foram realizados ensaios MTT no fim do quarto dia. Cada ensaio é realizado com um controlo que não continha qualquer fármaco. Todos os ensaios são realizados, pelo menos, duas vezes em 6 poços replicados. Todos os ensaios são realizados sob a direcção de Dr. L. F. Liu, Department of Pharmacology, The University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, New Jersey.

É também conhecido que inibidores de topoisomerase possuem actividade antibacteriana, antifúngica, antipsoriática (psoríase), antiprotozoária, antiemética e antiviral. Em conformidade, os inibidores de topoisomerase da invenção também podem ser úteis como agentes antibacterianos, antifúngicos, antipsoriáticos (psoríase), antiprotozoários, antieméticos ou antivirais. Em particular, os compostos da invenção que demonstram pouca ou nenhuma actividade como venenos de

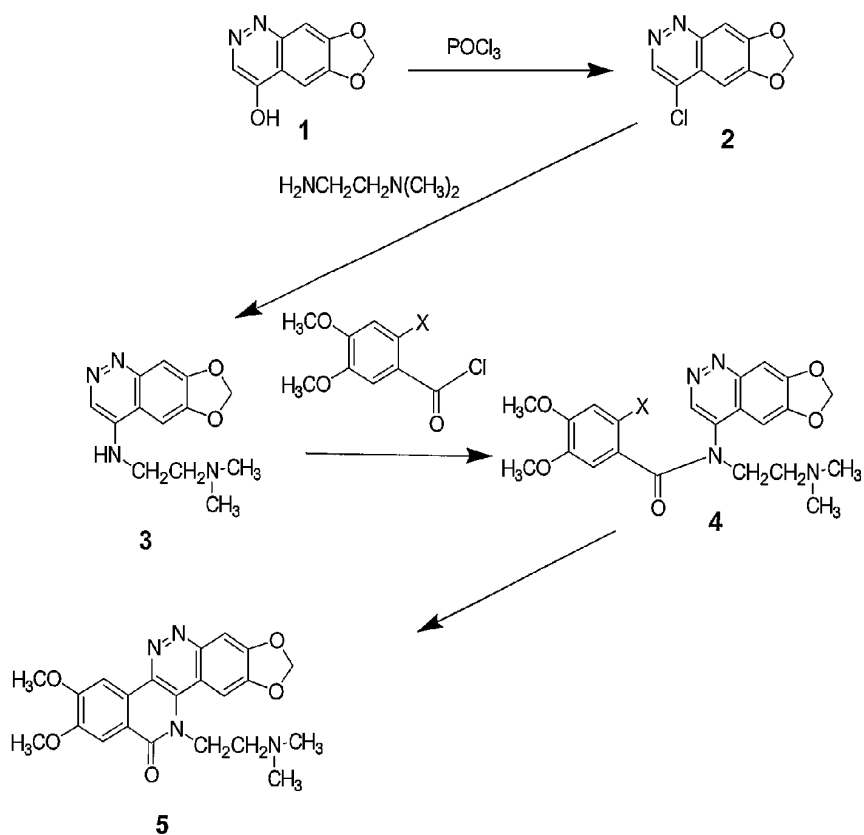
topoisomerase I de mamífero, devido à possibilidade de mecanismo de acção semelhante, poderiam ser agentes antibacterianos, antifúngicos, antipsoriáticos (psoríase), antiprotozoários, antieméticos ou antivirais altamente activos e selectivos. Assim, determinados compostos da invenção podem ser particularmente úteis como agentes antibacterianos, antifúngicos, antipsoriáticos (psoríase), antiprotozoários, antieméticos ou antivirais sistémicos em mamíferos. A invenção também proporciona a utilização de um composto da invenção para o fabrico de um medicamento útil para produzir um efeito antibacteriano, antifúngico, antipsoriático (psoríase), antiprotozoário, antiemético ou antiviral num mamífero.

Como aqui utilizado, o termo "tumores sólidos de mamífero" inclui cancros da cabeça e pescoço, pulmão, mesotelioma, mediastino, esófago, estômago, pâncreas, sistema hepatobiliar, intestino delgado, cólon, recto, ânus, rim, uréter, bexiga, próstata, uretra, pénis, testículos, órgãos ginecológicos, ovário, mama, sistema endócrino, pele, sistema nervoso central; sarcomas do tecido mole e osso; e melanoma de origem cutânea e intraocular. O termo "malignidades hematológicas" inclui leucemia e linfomas na infância, doença de Hodgkin, linfomas de origem linfocítica e cutânea, leucemia aguda e crónica, neoplasma de células do plasma e cancros associados com SIDA. As espécies de mamíferos preferidas para tratamento são humanos e animais domésticos.

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes Exemplos não limitativos, a menos que indicado de outra forma: os pontos de fusão foram determinados com um aparelho de ponto de fusão por capilar Thomas-Hoover Unimelt; coluna de cromatografia refere-se a cromatografia flash realizada em SiliTech 32-63 m,

(ICN Biomedicals, Eschwege, Ger.) utilizando os sistemas de solvente indicados; cromatografia radial refere-se à utilização de um chromatotron Model 8924 (Harrison Research, CA); dados de espectro de infravermelho (IV) foram obtidos num espectrómetro com transformada de Fourier Perkin-Elmer 1600 e são apresentados em cm^{-1} ; ressonância magnética nuclear de protão (RMN de ^1H) e carbono (RMN de ^{13}C) foram registados num espectrómetro com Transformada de Fourier Gemini-200 Varian; espectros de RMN (200 MHz ^1H e 50 MHz ^{13}C) foram registados no solvente deuterado indicado com desvios químicos apresentados em unidades a jusante do tetrametilsilano (TMS); constantes de acoplamento são apresentadas em hertz (Hz); espectros de massa foram obtidos a partir da Washington University Resource for Biomedical and Bioorganic Mass Spectrometry no Department of Chemistry na Washington University, St. Louis, MO; análises por combustão foram realizadas por Atlantic Microlabs, Inc., Norcross, GA, e estavam dentro de 0,4% do valor teórico.

Os compostos específicos da presente invenção podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema utilizando, por exemplo, as reacções e reagentes ilustrados.



Exemplo 1. 11,12-di-hidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilenodioxo-11-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,11-triazacrisen-12-ona (5). Uma mistura de 4-N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxibenzoil)amina-6,7-metilenodioxocinolina (**4**, 220 mg, 0,40 mmol), Pd(OAc)₂ (18,0 mg, 0,08 mmol), P(*o*-tolililo)₃ (48,8 mg, 0,16 mmol) e carbonato de prata (225 mg, 0,80 mmol) foi aquecida ao refluxo em DMF (12 mL) e agitada, sob azoto, durante 75 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com clorofórmio e filtrada através de uma camada de celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando clorofórmio:metanol 95:5 para dar o composto em epígrafe (60 mg) com rendimento de 36%; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,42 (s, 6H), 3,04 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,08 (s, 3H),

4,17 (s, 3H), 4,64 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,25 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 45,9, 47,4, 56,4, 56,7, 57,7, 99,4, 102,8, 104,3, 106,6, 107,9, 113,7, 119,6, 129,1, 131,0, 134,4, 149,4, 150,2, 151,5, 154,4, 163,1; HRMS calcd., para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4\text{H}$: 423,1668; encontrado 423,1653.

O intermediário 4-N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxibenzoil)amina-6,7-metilenodioxicinolina (**4**) foi preparado como se segue:

a. 4-N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxibenzoil)amina-6,7-metilenodioxicinolina (4). Uma solução de cloreto de oxalilo a 2,0 M em cloreto de metileno (5 mL, 10,0 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico (1,50 g, 4,8 mmol) em cloreto de metileno anidro (45 mL) e a mistura agitada foi submetida a refluxo durante 2 horas. A mistura foi, depois, concentrada à secura sob pressão reduzida. A este resíduo foi adicionada uma solução de N-(2-Dimetilaminoetil)-4-amino-6,7-metilenodioxicinolina (**3**, 1,0 g, 3,84 mmol) e trietilamina (760 mg 7,52 mmol) em cloreto de metileno (60 mL) e a mistura resultante foi agitada ao refluxo, sob azoto, durante 4 horas, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente; manteve-se a agitação durante a noite. A mistura reaccional foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 40 mL), seca (MgSO_4 anidro) e concentrada *in vacuo*. O material em bruto foi submetido a cromatografia em sílica utilizando clorofórmio:metanol 90:10 para dar composto **4** (1,59 g), com rendimento de 75%; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,27 (s, 6H), 2,53 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); RMN

de ^{13}C (CDCl_3) δ 45,5, 47,1, 55,7, 56,1, 56,7, 82,8, 96,7, 102,9, 105,4, 110,6, 121,9, 123,2, 133,1, 136,0, 144,8, 148,2, 149,9, 150,9, 151,7, 152,4, 169,8; HRMS calcd., para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_4\text{IH}$: 551,0791; encontrado 551,0795.

b. N-(2-Dimetilaminoetil)-4-amino-6,7-metilenodioxicinolina (3). 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (350 mg, 1,7 mmol) e cobre em pó (100 mg, 1,6 mmol) em *N,N*-dimetiletilenodiamina (3,75 g, 42,6 mmol) foram agitados, a 105 °C, sob azoto, durante 3 horas. O excesso de *N,N*-dimetiletilenodiamina foi removido no rotavapor e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio (50 mL) e lavado com água (3 x 30 mL), seco (MgSO_4 anidro) e concentrado *in vacuo* para dar composto **3** (324 mg) com rendimento de 74%; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,33 (s, 6H), 2,70 (t, 2H), 3,38 (dt, 2H), 6,15 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 39,5, 45,1, 57,0, 94,7, 102,1, 105,3, 112,7, 128,8, 139,8, 147,8, 149,5, 150,7; HRMS calcd., para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$: 260,1273; encontrado 260,1267.

c. 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (2). 4-Hidroxi-6,7-metilenodioxicinolina (**1**, 1,0 g, 5,3 mmol) foi adicionada em pequenas porções a uma mistura agitada de pentacloreto de fósforo (1,4 g, 6,7 mmol) e oxicloreto de fósforo (4 mL, 6,6 mmol) à temperatura ambiente. O vaso reaccional foi aquecido a 80 °C, durante 1 hora, em seguida, arrefecido até à temperatura ambiente e vertido em 50 g de gelo picado. Após neutralização da solução com acetato de sódio sólido, o precipitado foi removido por filtração e recristalizado de etanol para dar 800 mg de 4-cloro-6,7-metilenodioxicinolina, composto **2**, com rendimento de 73%; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,25 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3)

δ 97,8, 102,9, 105,1, 124,2, 133,4, 144,0, 150,0, 152,3, 152,7;
HRMS calcd., para $C_9H_5O_2N_2Cl$: 208,0040; encontrado 208,0042.

d. 4-Hidroxi-6,7-metilenodioxicinolina (1). 6'-Amino-3',4'-(metilenodioxi)acetofenona (2,4 g, 13,4 mmol) em ácido clorídrico concentrado (92 mL) e água (13 mL) foi arrefecida a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e diazotizado pela adição, gota a gota, de uma solução de nitrito de sódio (0,925 g, 13,4 mmol) em água (4 mL). Depois de agitar durante mais uma hora, a $-5\text{ }^\circ\text{C}$, a mistura foi transferida para um banho pré-aquecido a $75\text{ }^\circ\text{C}$ e deixada a agitar a esta temperatura durante a noite. A mistura reaccional foi arrefecida a $5\text{ }^\circ\text{C}$ para completar a cristalização do produto na forma do seu sal cloridrato. Este material foi filtrado e, depois, foi adicionado a NaOH aquoso a 10% (100 mL) para formar a base livre, a qual foi novamente filtrada e seca sob vácuo para dar 2,37 g da hidroxicinolina, composto **1**, com rendimento de 93%; RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 6,21 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); RMN de ^{13}C (d_6 -DMSO) δ 94,9, 100,29, 103,3, 120,1, 139,7, 139,9, 147,4, 153,5, 169,4; HRMS calcd., para $C_9H_6O_3N_2$: 190,0378; encontrado 190,0372.

Exemplos 2-6

Os compostos representativos da invenção nos Exemplos 2-6 foram preparados utilizando o seguinte processo geral a partir de intermediários preparados nas sub-partes numeradas correspondentemente abaixo.

Uma mistura do derivado *o*-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxicinolina requerido (1,0 mmol equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,2 mmol equiv.), $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ (0,4 mmol equiv.) e Ag_2CO_3

(2,0 mmol equiv) foi aquecida ao refluxo em DMF (30 mL por mmol equiv.) com agitação. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com CHCl_3 e filtrada por Celite. O siciato foi exaustivamente lavado com CH_3OH a 10% em CHCl_3 . O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo submetido a cromatografia em sílica gel utilizando clorofórmio:metanol, para proporcionar o composto em epígrafe.

Exemplo 2: 2,3-Dimetoxi-8,9-metilenodioxi-11-[(2-dietilamino)etil]-11H-5,6,11-triaza-crisen-12-ona: Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-(N,N-dietilaminoetil)-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (578 mg, 1,0 mmol); (rendimento de 18%); tempo de reacção de 25 min; p.f. 245-247 °C (dec.); IV (CHCl_3) 1652; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,08 (t, 6H, $J = 7,0$), 2,67 (q, 4H, $J = 7,0$), 3,14 (t, 2H, $J = 7,1$), 4,08 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 4,64 (t, 2H, $J = 7,1$), 6,25 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 11,8, 47,7, 48,0, 51,5, 56,4, 56,6, 99,7, 102,7, 104,3, 106,4, 108,0, 113,7, 119,7, 129,1, 131,1, 134,4, 149,4, 150,3, 151,2, 151,5, 154,4, 163,2; HRMS calcd., para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4\text{H}$, 451,1952; encontrado: 451,1960.

Exemplo 3: 2,3-Dimetoxi-8,9-metilenodioxi-11-[(2-dimetilamino)-1-metiletil]-11H-5,6,11-triaza-crisen-12-ona: Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (100 mg, 0,18 mmol); (rendimento de 28%); tempo de reacção de 2 h; p.f. 235-36 °C; IV (KBr) 1659: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,93 (d, 3H, $J = 8,2$), 1,97 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H, $J = 5,8, 13,6$), 3,27 (dd, 1H, $J = 7,4, 12,8$), 4,07 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,80 (m,

1H), 6,24 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,57 (s, 1H)RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 19,4, 45,6, 56,3, 58,6, 63,0, 99,0, 102,6, 104,1, 106,2, 107,9, 114,2, 120,8, 125,6, 128,6, 131,0, 132,5, 132,8, 135,1, 149,2, 150,3, 150,6, 151,3, 154,2, 164,0; HRMS calcd., para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}$ 436,1747; encontrado 436,1832.

Exemplo 4: 2,3-Dimetoxi-8,9-metilenodioxo-[1-(2-tetra-hidrofuranil)metil-11H-5,6,11-triazacrisen-12-ona: Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxocinolin-4-il)-N-[2-(tetra-hidrofuran-2-il)metil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (140 mg, 0,25 mmol); (rendimento de 22%); tempo de reacção de 45 min; p.f. 300-303 °C (dec.); IV(CHCl_3) 1653; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,79 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,65 (m, 3H), 6,25 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 25,7, 30,8, 53,0, 56,4, 56,7, 68,4, 77,8, 100,0, 102,7, 104,3, 106,3, 108,0, 114,1, 119,7, 129,1, 131,4, 134,5, 149,5, 150,2, 150,8, 151,4, 154,4, 163,7; HRMS calcd., para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_3$: 435,1430; encontrado: 435,1427.

Exemplo 5: 2,3-Dimetoxi-8,9-metilenodioxo-11-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-11H-5,6,11-triaza-crisen-12-ona: Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxocinolin-4-il)-N-[(2-pirrolidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (150 mg, 0,2 mmol) com rendimento de 24%, com um tempo de reacção de 30 min; p.f. 229 °C; IV (KBr) 1644; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,83 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 3,23 (t, 2H, $J = 7$), 4,06 (s, 3H), 4,61 (s, 3H), 4,63 (t, 2H, $J = 7$), 6,23 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 23,7, 54,0, 54,2, 56,3, 56,6, 99,4, 102,7, 104,2, 106,3, 107,7, 113,5, 119,4, 129,0, 134,1, 140,2,

150,2, 151,4, 154,3, 154,3, 163,0; HRMS calcd., para C₂₄H₂₄N₄O₅H: 449,1825; encontrado 449,1822.

Exemplo 6: 2,3-Dimetoxi-8,9-metilenodioxo-11-[2-(piperidin-1-il)etil]-11H-5,6,11-triaza-crisen-12-ona: Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxo-4-cinolin-4-il)-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (295 mg, 0,5 mmol); (rendimento de 32,4%); tempo de reação de 30 min; p.f. 294-95 °C; IV (KBr) 1662; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,59 (s, 6H), 2,51 (s, 4H), 3,02 (t, 2H, J = 6,6), 4,08 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 4,64 (t, 2H, J = 6,6), 6,26 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 24,3, 26,0, 47,5, 55,0, 56,3, 56,6, 57,4, 99,9, 102,7, 104,2, 106,3, 107,9, 113,7, 119,6, 129,0, 131,1, 134,3, 149,3, 150,2, 151,1, 151,4, 154,3, 163,1; HRMS calcd., para C₂₅H₂₆N₄O₅H 463,1981; encontrado 463,1986.

Exemplos 2.a-6.a

Os derivados o-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxocinolina intermediários utilizados nos Exemplos 2-6 foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

Uma solução de cloreto de oxalilo a 2,0 M em CH₂Cl₂ (1,3 equiv.) foi adicionada a uma solução de ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico (1,0 equiv.) em CH₂Cl₂ anidro (~60 mL por 10 mmol de ácido benzóico) e a solução agitada ao refluxo durante 3 h. A mistura foi deixada a arrefecer e foi, depois, concentrada à secura *in vacuo*. Aos resíduos foi adicionada uma solução de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolona requerida (1,0 equiv),

triethylamina (2 equiv.) em CH_2Cl_2 (≈ 60 mL por 4 mmol de aminoquinolina). A mistura reaccional foi, depois, agitada ao refluxo sob N_2 . A mistura reaccional foi arrefecida e lavada com NaHCO_3 sat. e extraída com HCl a 3%. A camada aquosa foi neutralizada com NaOH a 20% e extraída com CHCl_3 , seca (MgSO_4) e evaporada.

Exemplo 2.a. N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-(N,N-dietilaminoetil)-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida: Preparada a partir de N'-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N,N-dietiletano-1,2-diamina (640 mg, 2,2 mmol); (rendimento de 87%); tempo de reacção 16 h; IV (CHCl_3) 1656; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,92 (t, 6H, $J = 7,0$), 2,50 (q, 4H, $J = 7,0$), 2,80 (t, 2H, $J = 6,8$), 3,39 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,21 (d, 2H, $J = 1,4$), 6,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 11,6, 46,9, 47,8, 51,1, 55,7, 56,1, 82,9, 96,9, 102,9, 105,5, 110,9, 122,1, 122,9, 133,0, 136,5, 144,9, 148,3, 150,1, 150,9, 151,7, 152,3, 169,8; HRMS calcd., para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_4\text{IH}$: 579,1105; encontrado: 579,1105.

Exemplo 3.a. N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida: Preparada a partir de N-(6,7-difluorocinolin-4-il)-N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (240 mg, 0,87 mmol); (rendimento de 83%); tempo de reacção 16 h, p.f. 110-111 °C; RMN de ^1H (CDCl_3) foi uma mistura de atropisómeros δ isómero n° 1 1,03-1,36 (m, 3H), 2,21-2,37 (m, 6H), 2,74-3,07 (m, 1H), 3,43-3,65 (m, 6H), 3,84-3,91 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,34 (s, 1H) isómero

n° 2 1,03-1,36 (m, 3H), 2,31-2,37 (m, 6H), 2,74-3,07 (m, 1H), 3,43-3,65 (m, 6H), 3,84-3,91 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); HRMS calcd., para $C_{23}H_{25}O_5N_4IH$: 565,0870; encontrado: 565,0926.

Exemplo 4.a. N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-2-(tetra-hidrofuran-2-il)metil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida:

Preparada a partir de 2-[[N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)]amino]metil]tetra-hidrofurano (400 mg, 1,5 mmol); (rendimento de 34%); tempo de reacção 16 h; IV ($CHCl_3$) 1654; RMN de 1H , uma mistura de atropisómeros, ($CDCl_3$) δ isómero n° 1 1,94 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 6,23 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), isómero n° 2 1,94 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 7,36 (s, H), 7,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,17 (s, 1H); HRMS calcd., para $C_{23}H_{22}O_6N_3IH$: 564,0632; encontrado: 564,0650.

Exemplo 5.a. N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N-[(2-pirrolidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida: Preparada a partir de 1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)]amino]etilpirrolidina (400 mg, 0,4 mmol) com rendimento de 42%, com um tempo de reacção 4 h, a 50 °C, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,1 mmol de cloreto de oxalilo e 1,6 mmol de ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico. O composto **8f** tinha: IV (KBr) 1655; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,60 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 6,11 (d, 2H, $J = 2,2$), 6,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 9,04 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 23,6, 29,7,

47,6, 52,9, 53,9, 55,7, 56,0, 56,4, 82,8, 96,7, 102,9, 105,4, 110,6, 121,9, 123,1, 132,8, 135,9, 144,7, 148,2, 149,9, 150,9, 151,7, 152,4, 169,9.

Exemplo 6.a. N-(6,7-Metilenodioxo-4-cinolin-4-il)-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida: Preparada a partir de 1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxocinolin-4-il)]amino]etilpiperidina (500 mg, 1,66 mmol); (rendimento de 85,4%); tempo de reacção, durante a noite, a 50 °C. p.f. 93-94 °C; IV (KBr) 1655; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 2,50-2,71 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,78-3,93 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 6,22 (d, 2H, J = 1,6), 6,42 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 24,3, 25,9, 46,0, 46,4, 54,5, 55,6, 56,0, 56,4, 82,9, 97,0, 102,8, 105,3, 110,8, 122,0, 113,7, 123,2, 133,1, 136,3, 145,0, 148,2, 149,9, 150,8, 151,6, 152,1, 169,8 HRMS calcd., para C₂₃H₂₅IN₄O₅H: 591,1105; encontrado 591,1108.

Exemplos 2.b-6.b

Os derivados de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolona intermediários utilizados nos Exemplos 2.a-6.a. foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

A amina primária adequada (1,0 mol equiv.) adicionada com agitação a 4-Cloro-6,7-metilenodioxocinolina (ver Exemplo 1 acima). A reacção foi, depois, deixada a agitar, a 100 °C, durante várias horas e o fenol removido por destilação de Kugelrohr sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre CHCl₃ e NaOH a 10%. A camada aquosa foi repetidamente separada

com CHCl_3 . Todas as soluções de CHCl_3 (divisão inicial e extractos) foram combinadas e secas (MgSO_4).

Exemplo 2.b. N'-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)-N,N-dietiletano-1,2-diamina: Preparada a partir de 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (1,0 g, 4,8 mmol); (rendimento de 70%); tempo de reacção 3 h; p.f. 230-232 °C; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,10 (t, 6H, $J = 7,2$), 2,63 (q, 4H, $J = 7,2$), 2,84 (t, 2H, $J = 5,7$), 3,35 (q, 2H, $J = 5,7$), 5,78 (br, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 12,2, 39,5, 46,6, 50,8, 94,4, 102,0, 105,4, 112,8, 129,0, 139,8, 147,8, 149,5, 150,7; HRMS calcd., para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_4$: 288,1586; encontrado: 288,1575.

Exemplo 3.b. N-(6,7-difluorocicinolin-4-il)-N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina: Preparada a partir de 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (0,52 g, 2,5 mmol); (rendimento de 42%), tempo de reacção 4 h, p.f. 196-197 °C; RMN de ^1H (CD_3OD) δ 1,31 (d, 3H, $J = 6,6$), 2,33 (s, 6H), 2,45 (dd, 1H, $J = 5,4, 12,8$), 2,74 (dd, 1H, $J = 8,2, 12,6$), 4,12 (dd, 1H, $J = 5,8, 13,8$), 6,19 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CD_3OD) δ 17,1, 44,0, 45,3, 63,5, 95,1, 101,6, 102,0, 112,6, 126,7, 140,8, 149,3, 151,2; HRMS calcd., para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$: 274,1430; encontrado: 274,1429.

Exemplo 4.b. 2-[[[N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)]amino]metil]tetra-hidrofurano: Preparado a partir de 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (500 mg, 2,4 mmol); (rendimento de 78%); tempo de reacção 2 h; p.f. 196-198 °C; RMN

de ^1H (CDCl_3) δ 1,74 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 5,22 (br, 1H), 6,12 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 25,9, 29,2, 46,9, 68,4, 76,9, 94,4, 102,2, 105,2, 112,8, 128,7, 139,8, 147,9, 149,6, 150,8; HRMS calcd., para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$: 273,1130; encontrado: 273,1130.

Exemplo 5.b. **1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)]amino]etilpirrolidina:** Preparada a partir de 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (750 mg, 3,5 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidina (3 mL) e pó de cobre (300 mg) com rendimento de 75%; tempo de reacção 18 h a 90 °C; p.f. 215 °C (dec); RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,85 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,90 (t, 2H, $J = 6$), 3,42 (t, 2H, $J = 6$), 5,63 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 23,9, 42,0, 54,5, 54,7, 97,0, 102,9, 104,4, 112,7, 126,8, 140,8, 149,3, 151,0; HRMS calcd., para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 293,1590; encontrado 293,1579.

Exemplo 6.b. **1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxicinolin-4-il)]amino]etilpiperidina:** Preparada a partir de 4-Cloro-6,7-metilenodioxicinolina (1,04 g, 5,0 mmol); (rendimento de 37%); tempo de reacção 2 h; p.f. 238-239 °C; RMN de ^1H (CD_3OD) δ 1,56 (d, 2H, $J = 5,2$), 1,70 (d, 2H, $J = 4,6$), 2,87 (t, 2H, $J = 7$), 3,65 (t, 2H, $J = 6,6$), 6,20 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,46 (s, 1H); ^{13}C (CD_3OD) δ 23,1, 24,7, 38,5, 53,6, 56,1, 94,7, 101,7, 102,1, 112,4, 126,6, 141,1, 14,7, 149,4, 151,2 (CDCl_3); HRMS calcd., para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{H}$: 300,1586; encontrado 300,1586.

Exemplos 7-12

Os compostos representativos da invenção nos Exemplos 7-12 foram preparados utilizando o seguinte processo geral a partir de intermediários preparados nas sub-partes correspondentemente numeradas abaixo.

Uma mistura do derivado *o*-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina requerido (1,0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0,2 mmol equiv.), P(*o*-tolil)₃ (0,4 mmol equiv.) e Ag₂CO₃ (2,0 mmol equiv) foi aquecida ao refluxo em DMF (30 mL por mmol equiv.) com agitação. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com CHCl₃ e filtrada por Celite. O siciato foi exaustivamente lavado com CH₃OH a 10% em CHCl₃. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo submetido a cromatografia em sílica gel utilizando clorofórmio:metanol.

Exemplo 7: **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxi-5-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona.**

Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-(N,N-dimetilaminoetil)-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 41%); tempo de reacção 25 min; p.f. 283-285 °C (dec.); IV (CHCl₃) 1653; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,33 (s, 6H), 3,04 (t, 2H, *J* = 7,2), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,64 (t, 2H, *J* = 7,2), 6,18 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 9,37 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 45,9, 49,2, 56,3, 56,3, 57,9, 101,2, 102,0, 102,3, 107,1, 108,8, 111,7, 114,8, 119,3, 127,6, 140,9, 143,5, 147,3, 147,7, 149,9, 150,3, 154,2, 164,1; HRMS calcd., para C₂₃H₂₃N₃O₅H: 422,1716; encontrado 422,1710.

Exemplo 8: **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:**
Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 30,4%); tempo de reacção 30 min; p.f. 186-187 °C; IV (KBr) 1649; RMN de ¹H (CDCl₃); δ 1,95-1,98 (m, 9H), 2,77 (dd, 1H, *J* = 12,0, 8,0), 3,21 (dd, 1H, *J* = 12,0, 8,0), 4,06 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,84-4,92 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,35 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 19,7, 45,5, 56,2, 56,3, 59,5, 63,1, 100,9, 101,9, 102,1, 107,0, 108,7, 112,4, 115,2, 120,5, 127,3, 142,6, 143,3, 147,0, 147,3, 149,9, 150,1, 154,0, 164,9; HRMS calcd., para C₂₄H₂₅N₃O₅H: 436,1794; encontrado 436,1863.

Exemplo 9: **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:** Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[(2-pirrolidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 36%); tempo de reacção 30 min; p.f. 255-257 °C (dec.); IV (CHCl₃) 1653; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,79 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,20 (t, 2H, *J* = 7,1), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,69 (t, 2H, *J* = 7,1), 6,18 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,37 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 23,7, 49,6, 54,3, 56,3, 56,4, 56,4, 101,3, 102,0, 102,3, 107,0, 108,7, 111,7, 114,8, 119,3, 127,7, 140,9, 143,4, 147,3, 147,8, 150,0, 150,3, 154,2, 164,2; HRMS calcd., para C₂₅H₂₅N₃O₅H: 448,1872; encontrado 448,1872.

Exemplo 10: 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:

Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 18%); tempo de reacção 25 min; p.f. 244-246 °C; IV (CHCl₃) 1651; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,27 (s, 3H), 2,51 (m, 8H), 2,95 (t, 2H, *J* = 6,2), 4,07 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,69 (t, 2H, *J* = 6,2), 6,19 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 29,8, 45,9, 48,6, 53,0, 55,0, 56,4, 56,4, 101,2, 102,0, 102,2, 107,1, 108,9, 112,0, 115,0, 119,5, 127,6, 141,2, 143,4, 147,4, 147,2, 150,0, 150,3, 154,1, 164,4; HRMS calcd., para C₂₆H₂₈N₄O₅H: 477,2138; encontrado 477,2139.

Exemplo 11: 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:

Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 45%); tempo de reacção 30 min; p.f. 262-264 °C (dec.); IV (CHCl₃) 1648; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,29 (m, 8H), 2,45 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,53 (t, 2H, *J* = 7,4), 6,19 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,40 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 26,9, 45,3, 49,2, 56,3, 56,4, 56,9, 100,8, 101,9, 102,3, 107,1, 108,7, 111,6, 114,9, 119,4, 127,5, 141,0, 143,6, 147,2, 147,7, 149,9, 150,3, 154,1, 164,1; HRMS calcd., para C₂₄H₂₅N₃O₅H: 436,1872; encontrado 436,1878.

**Exemplo 12: 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-(2-tetra-
hidrofuranil)metil-5H-dibenzo[c,h]1,6-naftiridin-6-ona:**

Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[2-(tetra-hidrofuran-2-il)metil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 22%); tempo de reação 30 min; p.f. 270-273 °C; IV (CHCl₃) 1648; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,87 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,68 (m, 3H), 6,18 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 25,6, 30,3, 54,7, 56,3, 56,4, 68,1, 77,3, 101,7, 102,2, 102,3, 107,0, 109,0, 112,1, 115,2, 119,5, 127,7, 141,2, 143,5, 147,2, 147,4, 149,9, 150,3, 154,2, 164,6; HRMS calcd., para C₂₄H₂₂N₂O₆H 435,1556; encontrado 435,1566.

Exemplos 7.a-12.a

Os derivados do intermediário o-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolína utilizados nos Exemplos 7-12 foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

Uma solução a 2,0 M de cloreto de oxalilo em CH₂Cl₂ (1,3 equiv.) foi adicionada a uma solução de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico (1,0 equiv.) em CH₂Cl₂ anidro (~60 mL por 10 mmol de ácido benzóico) e a solução agitada ao refluxo durante 3 h. A mistura foi deixada a arrefecer e depois foi concentrada à secura *in vacuo*. Ao resíduo foi adicionado uma solução de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolína adequada (1,0 equiv), trietilamina (2 equiv.) em CH₂Cl₂ (~60 mL por 4 mmol de aminoquinolína). A mistura reaccional foi, depois, agitada ao refluxo sob N₂. No caso dos derivados que têm uma alquilamina incorporada na sua estrutura, o resíduo foi dividido entre CHCl₃ e NaOH a 10%. A camada aquosa foi separada repetidamente com

CHCl₃. Todas as soluções de CHCl₃ (divisão inicial e extractos) foram combinadas e secas (MgSO₄). A camada aquosa foi neutralizada com NaOH a 20% e extraída com CHCl₃, seca (MgSO₄) e evaporada.

Exemplo 7.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-(N,N-dimetilaminoetil)-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de N'-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina (1,0 g, 3,84 mmol) com rendimento de 71% com um tempo de reacção de 3 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 10 mmol de cloreto de oxalilo e 4,8 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7a** tinha: IV (CHCl₃) 1652; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,74 (s, 6H), 2,66 (t, 2H, J = 7,0), 3,33 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 4,8), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,8); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 45,7, 46,9, 55,5, 56,1, 56,6, 82,7, 98,5, 102,2, 106,7, 110,2, 120,2, 121,5, 122,9, 121,5, 122,9, 133,8, 145,9, 148,0, 148,3, 148,5, 149,0, 149,6, 151,0, 170,0; HRMS calcd., para C₂₃H₂₄IN₃O₅H: 550,0839; encontrado 550,0823.

Exemplo 8.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida.

Preparada a partir de N'-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina (273 mg, 1,0 mol) com rendimento de 60,4% com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,8 mmol de cloreto de oxalilo e 1,2 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7b** tinha: p.f. 82-84 °C; IV (KBr) 1648, 3415; HRMS calcd., para C₂₄H₂₆IN₃O₅H: 564,0917; encontrado 564,0997.

Exemplo 9.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[(2-pirrolidin-1-il)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de 1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]etilpirrolidina (285 mg, 1,0 mmol), com rendimento de 87% com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4 mmol de cloreto de oxalilo e 1,36 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7c** tinha: IV (CHCl₃) 1650; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,78 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,83 (t, 2H, *J* = 6,6), 3,33 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (d, 1H, *J* = 4), 4,54 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, *J* = 4,8), 7,36 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, *J* = 4,8); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 23,7, 47,7, 52,9, 54,1, 55,5, 56,1, 82,7, 98,4, 102,2, 106,7, 106,7, 120,1, 121,5, 122,9, 133,7, 145,9, 148,0, 148,3, 148,4, 149,0, 149,6, 151,0, 170,0; HRMS calcd., para C₂₅H₂₆IN₃O₅H: 576,0995; encontrado 576,1003.

Exemplo 10.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de 1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]etil-4-metilpiperazina (290 mg, 0,9 mmol), com rendimento de 50% com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,0 mmol de cloreto de oxalilo e 1,8 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7d** tinha: IV (CHCl₃) 1649; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,29 (s, 3H), 2,51 (m, 10H), 3,35 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, *J* = 4,6), 7,36 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, *J* = 4,6); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 46,0, 46,2, 53,1, 55,2, 55,5, 55,5, 56,0, 82,7, 98,7, 102,2, 106,7, 110,4, 120,3, 121,6, 123,0, 133,7,

146,0, 148,0, 148,4, 148,4, 148,9, 149,6, 151,0, 170,0; HRMS calcd., para $C_{26}H_{29}IN_4O_5H$: 605,1261; encontrado 605,1261.

Exemplo 11.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida.

Preparada a partir de N'-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (273 mg, 1,0 mmol), com rendimento de 79% com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,0 mmol de cloreto de oxalilo e 1,36 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7e** tinha: IV ($CHCl_3$) 1650; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,93 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 5,0$), 7,31 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 5,0$); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 25,8, 45,1, 47,2, 55,5, 56,1, 26,9, 82,7, 98,1, 102,3, 107,0, 110,1, 120,1, 121,5, 122,5, 133,5, 145,5, 148,1, 148,4, 148,6, 149,2, 149,7, 151,1, 170,1; HRMS calcd., para $C_{24}H_{26}IN_3O_5H$: 564,0995; encontrado 564,0990.

Exemplo 12.a. N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[2-(tetra-hidrofuran-2-il)metil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida.

Preparada a partir de 2-[[[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]metil]tetra-hidrofurano (272 mg, 1,0 mol), com rendimento de 36% com um tempo de reacção de 16 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,0 mmol de cloreto de oxalilo e 1,36 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **7g** tinha: IV ($CHCl_3$) 1652; HRMS calcd., para $C_{24}H_{23}N_2O_6IH$: 563,0679; encontrado 563,0703.

Exemplos 7.b-12.b

Os derivados do intermediário de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolina utilizados nos Exemplos 7.a-12.a. foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolina foi agitada em fenol ao refluxo (5,5 mol equiv.) durante 2,5 h. A temperatura foi baixada para 100 °C e a amina primária (1,0 mol equiv.) adicionada com agitação. A reacção foi, depois, deixada a agitar a 100 °C, durante várias horas, e o fenol removido por destilação de Kugelrohr sob pressão reduzida. No caso dos derivados que têm uma alquilamina incorporada na sua estrutura, o resíduo foi dividido entre CHCl₃ e NaOH a 10%. A camada aquosa foi separada repetidamente com CHCl₃. Todas as soluções de CHCl₃ (divisão inicial e extractos) foram combinadas e secas (MgSO₄). Outros derivados de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina foram purificados por cromatografia em coluna.

Exemplo 7.b. N'-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina foi preparada a partir de N,N-dimetiletilenodiamina (2,55 g, 29 mmol), com rendimento de 54% com um tempo de reacção de 24 h. O composto **6a** tinha: p.f. 193-194 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,32 (s, 6H), 2,70 (t, 2H, J = 6,6), 3,29 (m, 2H), 5,62 (br, 1H), 6,10 (s, 2H), 6,36 (d, 1H, J = 5,3), 7,10 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 5,3); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 40,1, 45,2, 57,2, 96,3, 98,9, 101,6, 106,5, 114,4, 145,2, 146,8, 148,9, 149,7, 150,1; HRMS calcd., para C₁₄H₁₇N₃O₂: 260,1399; encontrado 260,1377.

Exemplo 8.b. **N'-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina** foi preparada a partir de 2-metil-2-(N,N-dimetilamino)etilamina (2,55 g, 29 mmol), com rendimento de 30,7% com um tempo de reacção de 24 h. O composto **6b** tinha: p.f. 71-72 °C; RMN de ¹H (CD₃OD); δ 1,26 (d, 3H, J = 5,6), 3,22 (s, 6H), 2,41 (dd, 1H, J = 6,2, 12), 2,65 (dd, 1H, J = 5,8, 12,2), 3,82-3,86 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 6,46 (d, 1H, J = 5,8), 7,16 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 6,0); RMN de ¹³C δ 17,1, 44,0, 45,4, 63,6, 96,6, 97,3, 101,3, 101,8, 113,9, 144,8, 146,3, 146,8, 149,7, 150,0; HRMS calcd., para C₁₅H₁₉N₃O₂H: 273,1484; encontrado 273,1477.

Exemplo 9.b. **1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]etilpirrolidina** foi preparada a partir de 1-(2-aminoetil)pirrolidina (1,14 g, 10,0 mmol). com rendimento de 31% com um tempo de reacção de 20 h. O composto **6c** tinha: p.f. 179-182 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,83 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,87 (t, 2H, J = 5,9), 3,33 (m, 2H), 5,58 (br, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,34 (d, 1H, J = 5,1), 7,08 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 5,1); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 23,7, 41,4, 53,9, 54,0, 96,3, 98,9, 101,6, 106,6, 114,4, 146,4, 146,7, 149,1, 149,6, 150,0; HRMS calcd., para C₁₆H₁₉N₃O₂: 285,1477; encontrado 285,1468.

Exemplo 10.b. **1-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]etil-4-metilpiperazina** foi preparada a partir de 2-(4-metilpiperidin-1-il)etilamina (1,43 g, 10,0 mmol), com rendimento de 20% com um tempo de reacção de 24 h. O composto **6d** tinha: p.f. 159-161 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 2,54 (m, 10H), 2,80 (t, 2H, J = 5,9), 5,62 (br, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, J = 5,2), 7,05 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,41 (d, 11H,

$J = 5,2$); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 39,1, 46,2, 52,7, 55,4, 55,7, 96,0, 99,0, 101,6, 106,6, 114,3, 146,8, 146,8, 149,0, 149,5, 150,0; HRMS calcd., para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 314,1743; encontrado 314,1738.

Exemplo 11.b. ***N'*-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-*N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina** foi preparada a partir de *N,N*-dimetil-1,3-diaminopropano (1,0 g, 10,0 mmol), com rendimento de 25% com um tempo de reacção de 20 h. O composto **6e** tinha: p.f. 178-181 °C; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,92 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,58 (t, 2H, $J = 5,5$), 3,39 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,29 (d, 1H, $J = 5,6$), 6,95 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J = 5,6$); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 24,6, 44,4, 45,7, 59,7, 96,6, 98,0, 101,5, 106,4, 114,5, 146,2, 146,6, 148,9, 149,9, 150,5; HRMS calcd., para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 273,1477; encontrado 273,1473.

Exemplo 12.b. **2-[[[*N*-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]metil]tetra-hidrofurano** foi preparado a partir de tetra-hidrofurfurilamina (1,01 g, 10,0 mmol), com rendimento de 84% com um tempo de reacção de 20 h. O composto **6g** tinha: p.f. 276-278 °C; RMN de ^1H (CD_3OD) δ 1,77 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 7,1$), 7,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 7,1$); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 24,7, 28,1, 46,6, 67,3, 76,7, 96,5, 97,6, 97,8, 103,1, 112,2, 135,8, 138,6, 148,3, 153,2, 155,1; HRMS calcd., para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 272,1161; encontrado 272,1172.

O intermediário 4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolina foi preparado como se segue.

3,4-Metilenodioxianilinometilenomalonato de dietilo.

3,4-Metilenodioxianilina (41,0 g, 0,3 mmol) e etoximetilenomalonato de dietilo (64,8 g, 0,3 mmol) foram submetidos a refluxo em benzeno durante 3,5 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi lavado com éter de petróleo para dar 88,3 g como um sólido cinzento-castanho brilhante, com rendimento de 96%; p.f. 99,5-101,0 °C (lit.²²¹ p.f. 102 °C); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,40 (t, 3H, *J* = 7,0), 4,25 (q, 2H, *J* = 7,0), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,0), 6,01 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H, *J* = 8,5, *J* = 2,2), 6,71 (d, 1H, *J* = 2,2), 6,81 (d, 1H, *J* = 8,5), 8,41 (d, 1H, *J* = 14,0); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 14,4, 14,6, 60,1, 60,4, 92,9, 99,4, 101,8, 108,9, 110,9, 134,3, 145,3, 148,9, 152,6, 165,8, 169,3.

Éster etílico do ácido 4-hidroxi-6,7-metilenodioxi-3-quinolinacarboxílico. 3,4-Metilenodioxianilinometilenomalonato de dietilo (80,0 g, 0,261 mol) foi agitado em éster polifosfórico (PPE) (250 g, 0,528 mol), a 120 °C, com um agitador mecânico, durante 2 horas. A mistura reaccional foi vertida em água gelada (700 mL) e agitada até estar homogênea. A mistura foi, depois, neutralizada (pH 8) com hidróxido de amônio e o precipitado foi filtrado, bem lavado com água e seco para dar 54,7 g como um sólido castanho, com rendimento de 80%; p.f. 277-278 °C; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,26 (t, 3H, *J* = 7,0), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,0), 6,09 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ácido 4-hidroxi-6,7-metilenodioxi-3-quinolinacarboxílico.

Éster etílico do ácido 4-hidroxi-6,7-metilenodioxi-3-quinolinacarboxílico (45,0 g, 0,172 mol) foi adicionado a uma solução de KOH (16,8 g, 0,258 mol) em etanol (500 mL) e a mistura foi aquecida ao refluxo, com agitação, durante 20 horas. O vaso reaccional foi, depois, arrefecido e foi evaporado etanol sob pressão reduzida. Em seguida, foram adicionados 800 mL de água, com agitação, para dissolver completamente o sal de potássio, e a solução foi filtrada para remover quaisquer impurezas. Foi adicionado HCl concentrado para trazer a mistura a pH 1, e o ácido livre foi removido por filtração e seco sob vácuo, para dar 33,9 g como um sólido bege, com 84%; p.f. > 300 °C (lit.²²¹ p.f. > 290 °C); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 6,27 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,72 (s, 1H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 98,5, 101,8, 103,8, 107,9, 120,8, 137,9, 143,5, 148,1, 153,7, 167,4, 177,4.

6,7-Metilenodioxi-4-quinolona. Uma suspensão de ácido 4-hidroxi-6,7-metilenodioxi-3-quinolinacarboxílico (30 g, 0,129 mol) em éter difenílico (320 mL) foi aquecida ao refluxo com agitação vigorosa. A reacção foi cuidadosamente monitorizada até se tornar límpida, cerca de 1,5 h e, em seguida, imediatamente removida do calor. Nesta altura, todo o material de partida tinha dissolvido mas permaneceu um resíduo negro do tipo alcatrão. A solução foi decantada e arrefecida, permitindo que o produto precipitasse. Este material foi filtrado e lavado com éter etílico para remover todos os vestígios de éter fenílico. Uma segunda colheita foi obtida por lavagem vigorosa do resíduo do tipo alcatrão com etanol (16 x 250 mL), filtração e evaporação do etanol, e enxaguamento do material com éter etílico. O rendimento total foi de 14,9 g como um sólido amarelo claro, com 61%; p.f. 285-289 °C (lit.²²¹ p.f. 276 °C); RMN de ¹H

(DMSO- d_6) δ 5,95 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,13 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 7,3$); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 97,5, 102,1, 102,6, 108,7, 119,4, 122,0, 130,8, 138,7, 145,8, 151,7.

4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolona. 6,7-Metilenodioxi-4-quinolona (5,0 g, 26,5 mmol) foi fervida em $POCl_3$ (75 mL) durante 45 min e, em seguida, arrefecida. O excesso de cloreto de fosforilo foi removido sob pressão reduzida e foi adicionada água gelada (100 mL) para hidrolisar qualquer cloreto de fosforilo residual. A mistura foi basificada (pH 9) com hidróxido de amónio e o precipitado sólido foi filtrado. Este material foi extraído em éter etílico (8 x 100 mL) e a solução de éter foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para proporcionar 4,55 g como um sólido branco, com 83%; p.f. 127,5-128 °C (lit. p.f. 129 °C); RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 6,15 (s, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 4,7$), 7,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 4,7$); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 99,8, 102,2, 106,1, 119,9, 123,7, 129,8, 141,2, 147,7, 149,1, 151,4.

Exemplos 13-16

Os compostos representativos da invenção, nos Exemplos 13-16, foram preparados por desprotecção dos éteres de *terc*-butildimetilsililo correspondentes (13-15) ou do acetal correspondente como descrito abaixo.

Exemplo 13. **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxi-5-[2-(hidroxi)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:** Preparada a partir do éter de *terc*-butildimetilsililo correspondente (Exemplo 13.a.) por tratamento com AcOH, THF, H_2O (3:1:1) à

temperatura ambiente; (rendimento de 84%); tempo de reacção 48 h; p.f. 285-286 °C; IV (KBr); 1653, 3448; RMN de ^1H (DMSO- d_6); δ 3,91 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,54 (t, 2H, $J = 4,4$), 4,96 (t, 2H, $J = 4$), 6,26 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6); δ 52,6, 56,4, 57,0, 59,5, 101,9, 103,0, 104,0, 106,8, 108,8, 111,9, 114,8, 119,1, 128,0, 141,2, 144,9, 147,4, 147,7, 150,2, 150,5, 154,6, 163,7; HRMS calcd. ($\text{M}^+ - \text{OH}$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2$ 377,1137; Encontrado 377,1121.

Exemplo 14. 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:

Preparada a partir do éter de *terc*-butildimetilsililo correspondente (Exemplo 14.a.) por tratamento com AcOH, THF, H_2O (3:1:1) à temperatura ambiente; (rendimento de 76%); tempo de reacção 18 h; p.f. 235 °C; IV (KBr) 1654; RMN de ^1H (CDCl_3); δ 3,61 (t, 2H, $J = 5,2$), 3,73 (t, 2H, $J = 5,2$), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,22 (t, 2H, $J = 5,6$), 4,71 (t, 2H, $J = 5,6$), 6,2 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). HRMS calcd., para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}$: 439,1506; encontrado 439,1499.

Exemplo 15. 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-*N,N*-dimetilamino-1-(hidroximetil)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona:

Preparada a partir do éter de *terc*-butildimetilsililo correspondente (Exemplo 15.a.) por tratamento com HCl a 5 N em isopropanol, à temperatura ambiente, durante 30 min; (rendimento de 57%); tempo de reacção 30 min; p.f. 132 °C; IV (KBr) 1647; RMN de ^1H (CDCl_3); δ 2,00 (s, 6H), 2,72-2,81 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,12 (s,

3H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,17 (q, 2H, $J = 1,2$), 7,44 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 45,6, 56,2, 56,3, 60,0, 64,1, 65,2, 100,9, 101,8, 102,3, 106,6, 108,5, 112,5, 115,0, 119,6, 127,5, 141,1, 143,0, 147,1, 147,5, 149,9, 150,0, 154,1, 165,0.

Exemplo 16. **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxi-5-[2,3-di-hidroxi)propil]-5H-dibenzo[c,h]1,6-naftiridin-6-ona:** Preparada a partir do acetal correspondente (Exemplo 16.a.) por tratamento com AcOH a 80%, ao refluxo, durante 2 h. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer e, depois, concentrada *in vacuo*. O resíduo em bruto foi triturado com clorofórmio (1,5 mL), filtrado e lavado com mais clorofórmio (10 mL), para proporcionar 16,5 mg de material puro, com rendimento de 60%; p.f. 272-274 °C (dec.); IV (KBr) 1631, 3407; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,31 (d, 2H, $J = 8,0$), 3,95 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,63 (m, 3H), 6,33 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 9,79 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 54,4, 56,5, 57,3, 64,9, 68,8, 103,2, 103,8, 104,6, 108,9, 109,0, 112,6, 115,5, 119,3, 127,3, 138,5, 140,6, 148,2, 151,0, 151,3, 151,8, 154,8, 163,9; HRMS calcd., para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}$: 425,1350; encontrado 425,1359.

Exemplos 13.a-16.a

Os compostos de iodo intermediários dos Exemplos 13.b.-16.b. foram ciclizados utilizando o seguinte processo geral.

Uma mistura do derivado *o*-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina requerido (1,0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0,2 mmol equiv.), P(*o*-tolil)₃ (0,4 mmol equiv.) e Ag₂CO₃ (2,0 mmol equiv) foi aquecida ao refluxo em DMF (30 mL por mmol equiv.) com agitação. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com CHCl₃ e filtrada por Celite. O siciato foi extensivamente lavado com CH₃OH a 10% em CHCl₃. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo submetido a cromatografia em sílica gel utilizando clorofórmio:metanol.

Exemplo 13.a. Preparado a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[(2-(*t*-butildimetilsilanoxi)-etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (rendimento de 36,4%); tempo de reacção 30 min; p.f. 271-273 °C; IV (KBr) 1658; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,00 (s, 6H), 0,68 (s, 9H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,24 (t, 2H, *J* = 8), 4,65 (t, 2H, *J* = 8), 6,18 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H); HRMS calcd., para C₂₇H₃₃ISiN₂O₆H: 637,1153; encontrado 637,1212.

Exemplo 14.a. Preparado a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[2-(2-(*t*-butildimetilsilanoxi)eto-xi)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida; (rendimento de 75%); tempo de reacção 18 h; p.f. 238 °C (dec.); IV (KBr): 1639; RMN de ¹H (CDCl₃); δ 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 3,54 (t, 2H, *J* = 5,2), 3,70 (t, 2H, *J* = 5,2), 4,07 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,0), 4,71 (t, 2H, *J* = 6,0), 6,17 (s, 2H), 7,48 (s, 1H) 7,70 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HRMS calcd., para C₂₃H₂₃N₂O₇H: 439,1505; encontrado 439,1506.

Exemplo 15.a. Preparado a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[1-[(*t*-butildimetilsilanoxi)-metil]-N-2-dimetilaminoetil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (rendimento de 95%); tempo de reacção 45 min; RMN de ¹H (CDCl₃); δ - 0,13 (6H), 0,69 (s, 9H), 1,97 (s, 6H), 1,92 (s, 6H), 2,52 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,11 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 16.a. 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il]metil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona foi preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[(2,3-di-hidroxi)propil]-2-iodo-5,6-dimetoxibenzamida (rendimento de 22%); tempo de reacção 45 min; p.f. 241-244 °C (dec.); IV (CHCl₃) 1652; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,40 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 25,5, 26,5, 54,0, 56,3, 56,4, 69,4, 75,5, 101,6, 102,1, 102,3, 107,0, 108,7, 109,7, 111,8, 114,9, 119,1, 127,8, 141,1, 143,5, 147,4, 147,7, 150,1, 150,4, 154,4, 164,6; HRMS calcd., para C₂₅H₂₄N₂O₇H 465,1662; encontrado 435,1677. O composto 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il]metil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona também é um composto da invenção.

Exemplos 13.b.-16.b.

Os derivados *o*-iodobenzamida de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina intermediários utilizados nos Exemplos

13.a.-16.a. foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

Uma solução de cloreto de oxalilo a 2,0 M em CH₂Cl₂ (1,3 equiv.) foi adicionada a uma solução de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico (1,0 equiv.) em CH₂Cl₂ anidro (~60 mL por 10 mmol de ácido benzóico) e a solução agitada a refluxo durante 3 h. A mistura foi deixada a arrefecer e foi, depois, concentrada à secura *in vacuo*. Ao resíduo foi adicionada uma solução de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolina adequada (1,0 equiv), trietilamina (2 equiv.) em CH₂Cl₂ (~60 mL por 4 mmol de aminoquinolina). A mistura reaccional foi, depois, agitada a refluxo sob N₂. No caso dos derivados que têm uma alquilamina incorporada na sua estrutura, o resíduo foi dividido entre CHCl₃ e NaOH a 10%. A camada aquosa foi repetidamente separada com CHCl₃. Todas as soluções de CHCl₃ (divisão inicial e extractos) foram combinadas e secas (MgSO₄). A camada aquosa foi neutralizada com NaOH a 20% e extraída com CHCl₃, seca (MgSO₄) e evaporada.

Exemplo 13.b. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[(2-(t-butildimetilsilaniloxi)-etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida.

Preparada a partir de 4-[N-[2-(t-Butildimetilsilaniloxi)]etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolína (400 mg, 1,15 mmol) com rendimento de 51,7%, com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 5,0 mmol de cloreto de oxalilo e 1,38 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **8h** tinha: p.f. 79-80 °C; IV (KBr); 1653 RMN de ¹H (CDCl₃); δ 0,004 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 0,82 (s, 9H), 3,26 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,84-4,02 (m, 4H), 6,13 (d, 2H, J = 4 Hz), 6,40 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,33 (d, 1H,

$J = 4,2$ Hz), 7,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J = 4$ Hz); HRMS calcd., para $C_{27}H_{33}ISiN_2O_6H$ 637,1232; observado 637,1212.

Exemplo 14.b. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[2-(2-(*t*-butildimetilsilaniloxi)etoxi)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de 4-[N-[2-[2-(*t*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]etil]etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolína (354 mg, 9,0 mmol) com rendimento de 60%, com um tempo de reacção de 24 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 4,5 mmol de cloreto de oxalilo e 1,8 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **8i** tinha: RMN de 1H ($CDCl_3$); δ 0,006 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,48 (t, 2H, $J = 4,6$), 3,67 (t, 2H, $J = 5,6$), 3,69 (s, 3H), 3,76-4,55 (m, 4H), 6,10 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,30-7,32 (três singuletos, 3H), 8,52 (d, 1H, $J = 4,8$).

Exemplo 15.b. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[1-[(*t*-butildimetilsilaniloxi)-metil]-N-2-dimetilaminoetil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de 4-[N-4-[2-(N,N-dimetilamino)-1-[(*t*-butildimetilsilaniloxi)metil]-etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolína (0,48 mg, 1,2 mol) com rendimento de 55%, com um tempo de reacção de 18 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 5,9 mmol de cloreto de oxalilo e 2,4 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O composto **8j** tinha: IV ($CHCl_3$) 1656; RMN de 1H ($CDCl_3$) [atropisómeros não resolvidos numa razão aparente de 57:43 à t.a.] atropisómero maioritário δ 0,01 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 2,34 (s, 6H), 2,55 (m, 1H), 2,85 (m, 1H); 3,43 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) 3,86-4,04 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,29-7,31 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 5,0$), 8,00 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 4,4$); atropisómero

minoritário δ 0,17 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 2,15 (s, 6H), 2,55 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) 3,86-4,04 (m, 3H), 6,13 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 4,8$), 8,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, $J = 5,2$).

Exemplo 16.b. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[(2,3-di-hidroxi)propil]-2-iodo-5,6-dimetoxibenzamida. Preparada a partir de 4-[N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)metil]amino-6,7-metilenodioxiquinolína (290 mg, 0,9 mmol) com rendimento de 47% com um tempo de reacção de 12 h, a partir do cloreto de ácido preparado utilizando 30 mmol de cloreto de oxalilo e 13 mmol de ácido 2-iodo-5,6-dimetoxibenzóico. O cloreto de ácido foi adicionado como uma solução de cloreto de metileno a uma solução de **7k** em 125 mL de DME contendo trietilamina (3,04 g 30,1 mmol). O composto **8k** tinha: IV (CHCl₃) 1653; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,94 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,46 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, $J = 4,8$); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 25,6, 26,9, 55,6, 56,1, 56,4, 68,2, 73,2, 82,8, 98,2, 98,7, 102,4, 106,1, 110,3, 120,7, 121,7, 124,1, 133,3, 147,5, 148,0, 148,8, 149,5, 150,0, 151,5, 152,3, 167,8; HRMS calcd., para C₂₅H₂₅N₂O₇IH, 593,0785; encontrado 593,0802.

Exemplos 13.c.-15.c.

Os álcoois intermediários dos Exemplos 13.d.-15.d. foram convertidos nos seus éteres de sililo correspondentes utilizando o seguinte processo geral.

Uma mistura do derivado de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina (1,0 mmol equiv.), imidazole (1,1 mmol equiv.) e cloreto de *t*-butildimetilsililo (1,2 mmol equiv.) em DMF (15 mL por mmol equiv) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 6 h. A DMF foi removida *in vacuo*, foi adicionada água ao resíduo e o sólido foi filtrado e seco.

Exemplo 13.c. 4-[N-[2-(*t*-Butildimetilsilaniloxi)]etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolina. Preparada a partir de N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)etanolamina com rendimento de 48,7%; p.f. 215-216 °C; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,01 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 3,39 (dd, 2H, *J* = 6, 12), 3,80 (t, 2H, *J* = 6,2), 6,14 (s, 2H), 6,42 (d, 1H, *J* = 5,4), 7,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 4,8).

Exemplo 14.c. 4-[N-[2-[2-(*t*-Butildimetilsilaniloxi)etoxi]etil]etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolina. Preparada a partir de 2-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)]amino]etoxietanol com rendimento de 39% (rendimento total a partir 5); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,1 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 3,64-3,69 (m, 4H), 3,84 (d, 2H, *J* = 5,2), 3,93 (d, 2H, *J* = 5,2), 6,15 (s, 2H), 6,56 (d, 1H, *J* = 6,4), 7,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 6,4).

Exemplo 15.c. 4-[N-4-[2-(*N,N*-dimetilamino)-1-[(*t*-butildimetilsilaniloxi)metil]-etil]amino-6,7-metilenodioxiquinolina. Preparada a partir de 2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)]amino]-3-(*N,N*-dimetilamino)propanol com rendimento de 25% (rendimento total a

partir 5); RMN de ^1H (CDCl_3) [atropisómeros não resolvidos numa razão aparente de 57:43 à t.a.] atropisómero maioritário δ 0,07 (s, 6H), 0,92-0,94 (s, 9H), 2,24 (s, 6H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,60-4,05 (m, 3H), 5,40 (d, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,45 (d, 1H, $J = 6,4$), 7,02 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 6,4$); atropisómero minoritário δ 0,09 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 2,30 (s, 6H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,60-4,05 (m, 3H), 5,40 (d, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,45 (d, 1H, $J = 6,4$), 7,02 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 6,4$).

Exemplo 16.c. 4-[N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)metil]amino-6,7-metilenodioxiquinolina. Uma mistura de 3-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)amino]-1,2-propandiol (500 mg, 1,9 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (5 mg, 0,02 mg), em DMF (20 mL) e 2,2-dimetoxipropano (5 mL), foi aquecida a 80 °C e agitada, a esta temperatura, durante 18 h. À solução arrefecida foi adicionado 1 mL de piridina e o solvente evaporado *in vacuo*. O material em bruto foi submetido a cromatografia em clorofórmio-metanol 96:4 para dar 466 mg da acetônida, com rendimento de 81%; p.f. 219-221 °C; RMN de ^1H (CD_3OD) δ 1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,74 (m, 3H), 4,19 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 7,2$), 7,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,2$); RMN de ^{13}C (CD_3OD) δ 23,5, 25,1, 45,0, 66,0, 73,6, 96,5, 97,7, 97,8, 103,1, 109,1, 112,2, 135,8, 138,6, 148,4, 153,3, 155,3; HRMS calcd., para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 302,1267; encontrado 302,1267.

Exemplos 13.d-16.d.

Os derivados de 4-amino-6,7-dimetoxiquinolina intermediários utilizados nos Exemplos 13.c-16.c. foram preparados utilizando o seguinte processo geral.

4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolina foi agitada em fenol, a refluxo (5,5 mol equiv.), durante 2,5 h. A temperatura foi reduzida até 100 °C e a amina primária (1,0 mol equiv.) adicionada com agitação. A reacção foi, depois, deixada a agitar a 100 °C, durante várias horas e o fenol removido por destilação de Kugelrohr sob pressão reduzida. No caso dos derivados que têm uma alquilamina incorporada na sua estrutura, o resíduo foi dividido entre CHCl₃ e NaOH a 10%. A camada aquosa foi separada repetidamente com CHCl₃. Todas as soluções de CHCl₃ (divisão inicial e extractos) foram combinadas e secas (MgSO₄). Outros derivados de 4-amino-6,7-metilenodioxiquinolina foram purificados por cromatografia em coluna.

Exemplo 13.d. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)etanolamina foi preparada a partir de etanolamina (0,6 g, 10 mmol) com rendimento de 53,9%, com um tempo de reacção de 24 h: p.f. 233-234 °C; RMN de ¹H (DMSO-d₆); δ 3,51 (dd, 2H, J = 10,4, 6), 3,69 (t, 2H, J = 6,0), 6,27 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 7,0), 7,37 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 7,0); RMN de ¹³C (DMSO-d₆); 46,5, 59,5, 98,6, 98,8, 100,3, 103,8, 113,2, 137,6, 141,0, 148,2, 152,8, 155,0; HRMS calcd., para C₁₂H₁₂N₂O₃H: 232,0848; encontrado 232,0881.

Exemplo 14.d. 2-[2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]etoxietanol foi preparado a partir de 2-[2-(hidroxietyl)etoxi]etilamina (0,76 g, 7,2 mmol) com um tempo de reacção de 18 h. O composto foi directamente convertido no seu derivado de *t*-butildimetilsilaniloxilo no Exemplo 14.c. acima.

Exemplo 15.d. 2-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]-3-(*N,N*-dimetilamino)propanol foi preparado a partir de 1-(hidroximetil)-2-(*N,N*-dimetiletilenodiamina (1,13 g, 9,6 mmol), com um tempo de reacção de 48 h. O composto foi directamente convertido no seu derivado de *t*-butildimetilsilaniloxilo no Exemplo 15.c. acima.

Exemplo 16.d. 3-[N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)]amino]-1,2-propanodiol foi preparado a partir de 3-amino-1,2-propanodiol (1,32 g, 14,5 mmol) com rendimento de 34%, com um tempo de reacção de 24 h: p.f. 213-217 °C (dec.); RMN de ¹H (CD₃OD) δ 3,67 (m, 5H), 6,26 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, *J* = 7,2), 7,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 7,2); RMN de ¹³C (CD₃OD) δ 45,7, 63,1, 69,4, 96,8, 97,4, 97,8, 103,0, 112,3, 136,1, 138,9, 148,2, 153,0, 155,0; HRMS calcd., para C₉H₇N₃O₂: 262,0954; encontrado 262,0954.

Exemplo 17: 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]-5,6-di-hidro-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridina (4a): A uma solução de 8,9-dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona (160 mg, 0,38 mmol) em THF (650 mL) foi adicionado LiAlH₄ (75 mg,

2,0 mmol) e a mistura foi agitada, sob azoto, ao refluxo. Após 2 h, foi novamente adicionado mais 2,0 mmol de LiAlH₄. A reacção foi submetida a refluxo por mais 3 h, em seguida, deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A reacção foi parada pela adição sequencial de água (5 gotas), NaOH a 10% (5 gotas) e água (5 gotas). A mistura foi filtrada por Celite e evaporada e a mistura em bruto foi submetida a cromatografia em sílica em clorofórmio-metanol 98:2, para dar 132 mg do produto reduzido, com rendimento de 85%; p.f. 271-273 °C (dec.); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,24 (s, 6H), 2,58 (t, 2H, J = 6,8), 3,12 (t, 2H, J = 6,8), 3,97 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 9,05 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 46,0, 50,6, 51,2, 56,2, 26,3, 58,4, 99,6, 101,7, 105,7, 106,6, 110,0, 120,7, 123,1, 124,8, 131,1, 144,1, 146,9, 148,0, 149,0, 149,4, 149,8, 150,2; HRMS calcd., para C₂₃H₂₅N₃O₄: 407,1845; encontrado 407,1848.

Exemplo 18: **8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-di-hidro-dibenzo[c,h]1,6-naftiridina.** O composto em epígrafe foi preparado como se segue. 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dimetilamino)-1-metiletil]-5H-dibenzo[c,h]1,6-naftiridin-6-ona (80 mg, 0,18 mmol; Exemplo 7) em THF (150 mL) foi adicionada a LiAlH₄ (50 mg, 1,3 mmol) e a mistura foi agitada, sob azoto, ao refluxo, durante 4 h. A reacção foi parada pela adição sequencial de água (5 gotas), NaOH a 10% (5 gotas) e água (5 gotas). A mistura foi filtrada por Celite e evaporada e a mistura em bruto foi submetida a cromatografia em sílica, em metanol a 1,0% em clorofórmio, para dar 35 mg do produto reduzido, com rendimento de 45,4%; p.f. 153-154 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,16 (d, 3H, J = 8), 2,38 (dd, 2H, J = 12,2, 8,0),

3,68–3,80 (m, 1), 3,88 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,88 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 17,7, 45,6, 46,0, 56,2, 56,4, 57,8, 64,2, 100,1, 101,7, 105,8, 106,4, 108,5, 120,5, 120,6, 123,6, 126,9, 143,4, 146,6, 147,7, 148,9, 149,5, 149,6, 150,0; HRMS calcd., para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}$ 422,2002; encontrado 422,2081.

Exemplo 19: 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dietilamino)etil]-5H-dibenzo[c,h]-1,6-naftiridin-6-ona.

Uma mistura de N-(6,7-Metilenodioxiquinolin-4-il)-N-[2-(N,N-dietilamino)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida (577 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45,0 mg, 0,2 mmol), $\text{P}(o\text{-tolil})_3$ (122 mg, 0,4 mmol) e carbonato de prata (550 mg, 2,0 mmol) foi aquecida ao refluxo em DMF (30 mL) e agitada, sob azoto, durante 30 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com clorofórmio e filtrada através de uma camada de Celite. O filtro foi bem lavado com clorofórmio-metanol 90:10. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando clorofórmio-metanol 99:1 para dar o composto cíclico (250 mg) como um sólido branco, com rendimento de 56%; p.f. 221–223 °C (dec.); IV (CHCl_3) 3029, 3009, 2971, 2939, 2910, 1648, 1611, 1570, 1523, 1497, 1467, 1386, 1310, 1267, 1248, 1217, 1213, 1166, 1040; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,95 (t, 6H, $J = 7,0$), 2,80 (1, 4H, $J = 7,0$), 3,04 (t, 2H, $J = 6,7$), 4,06 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,63 (t, 2H, $J = 6,7$), 6,17 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,37 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 12,0, 47,6, 49,6, 51,7, 56,3, 101,4, 102,0, 102,2, 107,0, 108,9, 111,8, 115,0, 119,5,

127,7, 141,1, 143,5, 147,3, 147,7, 149,9, 150,3, 154,2, 164,2;
HRMS calcd., para $C_{25}H_{27}O_5N_3H$: 450,2030; encontrado: 450,2032.

a. 4-[[2-(Diethylamino)etil]amino]-6,7-metilenodioxiquinolina. 4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolina (1,0 g, 4,83 mmol) foi agitada em fenol a ferver durante 2,5 horas. Em seguida, a mistura foi arrefecida a 140 °C e foi adicionada N,N-dietiletilenodiamina (1,16 g, 10,0 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a esta temperatura, durante 18 horas e, depois, o fenol foi removido no Kugelrohr. O resíduo em bruto foi dividido entre HCl diluído (100 mL) e clorofórmio (100 mL) e a fase orgânica foi extraída com HCl diluído (100 mL). As fases aquosas combinadas foram lavadas com clorofórmio (100 mL) e, em seguida, basificadas com NaOH a 30%, extraídas com clorofórmio (3 x 100 mL), secas ($MgSO_4$) e evaporadas para dar 793 mg como um sólido branco, com rendimento de 58%; p.f. 201-202 °C; IV ($CHCl_3$) 3364, 2967, 2936, 2907, 2875, 1620, 1546, 1466, 1295, 1222, 1218, 1210, 1152, 1041; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,09 (t, 6H, $J = 7,2$), 2,61 (q, 4H, $J = 7,2$), 2,82 (t, 2H, $J = 5,8$), 3,26 (m, 2H), 5,71 (br, 1H), 6,08 (d, 2H), 6,35 (d, 1H, $J = 5,2$), 7,03 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 5,2$); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 12,2, 40,1, 46,7, 51,0, 96,1, 99,0, 101,5, 106,7, 114,5, 146,5, 146,7, 149,1, 149,6, 149,9; HRMS calcd., para $C_{16}H_{21}O_2N_3$: 287,1634; encontrado: 287,1631.

b. N-(6,7-Metilenodioxiquinolín-4-il)-N-[2-(N,N-dietilamino)etil]-2-iodo-4,5-dimetoxibenzamida. Foi adicionado cloreto de oxalilo (1,12 g, 8,8 mmol) a uma solução de ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico (820 mg, 2,6 mmol; ver acima) em cloreto de metileno anidro (40 mL) e a mistura agitada foi submetida a refluxo durante 4 horas. A mistura foi, depois, concentrada à secura sob pressão reduzida. O cloreto de ácido

foi dissolvido em 40 mL de cloreto de metileno e adicionado a uma solução de 4-[[2-(Dietilamino)etil]amino]-6,7-metilenodioxiquinolina (640 mg, 2,2 mmol) e trietilamina (2,2 g, 22 mmol) em cloreto de metileno (50 mL) e a mistura resultante foi agitada ao refluxo, sob azoto, durante 2 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 75 mL) e extraída com HCl diluído (4 x 100 mL). O extracto aquoso foi, depois, neutralizado com NaOH a 30% e extraído com CHCl₃ (4 x 100 mL), lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), seco (MgSO₄) e evaporado, proporcionando 1,1 g como uma cola pegajosa semi-sólida, com rendimento de 86%; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,96 (t, 6H, J = 7,2), 2,54 (q, 4H, J = 7,2), 2,82 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 4,8), 7,33 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,8); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 11,8, 47,1, 47,5, 50,7, 55,5, 56,1, 82,7, 98,5, 102,2, 106,7, 110,6, 120,1, 121,8, 122,7, 133,7, 146,3, 148,1, 148,3, 148,5, 149,0, 149,7, 151,0, 170,0; HRMS calcd., para C₂₅H₂₈O₅N₃IH: 578,1153; encontrado: 578,1153.

O intermediário 4-Cloro-6,7-metilenodioxiquinolina foi preparado como descrito acima.

O intermediário Ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico foi preparado como se segue.

c. Ácido 2-iodo-4,5-dimetoxibenzóico. Uma mistura de ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzóico (10,0 g, 50 mmol) em água (100 mL) e H₂SO₄ concentrado (14 mL) foi arrefecida a 5 °C e uma solução de NaNO₂ (3,5 g) em água (12,5 mL) foi adicionada, gota a gota, mantendo a temperatura entre 0-5 °C. Após a adição, a mistura foi agitada, a esta temperatura, durante mais 30 minutos. Em

seguida, uma solução de KI (13,0 g, 78,3 mmol) em água (20,5 mL) e H₂SO₄ concentrado (4,4 mL) foi rapidamente adicionada e o vaso reaccional foi transferido para um banho de óleo que foi pré-aquecido a 105 °C. A mistura foi agitada durante 30 minutos após o início do refluxo. O vaso reaccional foi, depois, arrefecido e extraído com clorofórmio (3 x 300 mL), lavado com água (3 x 200 mL), HCl diluído (200 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL), em seguida, o solvente foi seco (Na₂SO₄) e evaporado, e o resíduo foi submetido a cromatografia em clorofórmio para dar 13,1 g como um sólido branco, com rendimento de 84%; p.f. 162,0-163,5 °C (lit. p.f. 159-160 °C); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 56,1, 56,4, 85,8, 114,8, 124,3, 124,5, 148,8, 152,7, 170,5.

Exemplo 22: Utilizando processos semelhantes aos descritos acima, o composto 2,3-dimetoxi-8,9-metilenodioxi-11-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-11*H*-5,6,11-triazacrisen-12-ona também foi preparado.

Exemplo 21: Utilizando processos semelhantes aos descritos acima, os seguintes compostos da invenção também foram preparados: 8,9-dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-(2-piperidinoetil)-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona; 8,9-dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona; 8,9-dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-formilmetil-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona; e 8,9-dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(*N*-metilamino)etil]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona.

Exemplo 22: O seguinte ilustra formas de dosagem farmacêuticas representativas contendo um composto de fórmula I ('Composto X'), para utilização terapêutica ou profilática em humanos.

<u>(i) Comprimido 1</u>	<u>mg/comprimido</u>
"Composto X"	100,0
Lactose	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelose sódica	12,0
Celulose microcristalina	92,5
Estearato de magnésio	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Comprimido 2</u>	<u>mg/comprimido</u>
"Composto X"	20,0
Celulose microcristalina	410,0
Amido	50,0
Amido glicolato de sódio	15,0
Estearato de magnésio	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
"Composto X"	10,0
Dióxido de silício coloidal	1,5
Lactose	465,5
Amido pré-gelatinizado	120,0
Estearato de magnésio	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Injecção 1 (1 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
"Composto X" (forma ácido livre)	1,0
Fosfato de sódio dibásico	12,0
Fosfato de sódio monobásico	0,7
Cloreto de sódio	4,5
Solução de hidróxido de sódio a 1,0 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
Água para injeção	q.s. ad 1 mL

<u>(v) Injecção 2 (10 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
"Composto X" (forma ácido livre)	10,0
Fosfato de sódio monobásico	0,3
Fosfato de sódio dibásico	1,1
Poli(etil)enoglicol 400	200,0
Solução de hidróxido de sódio a 1,0 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
Água para injeção	q.s. ad 1 mL

<u>(vi) Injecção 3 (1 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
"Composto X" (forma ácido livre)	1,0
Ácido cítrico	0,1%
D5W	q.s. ad 1 mL

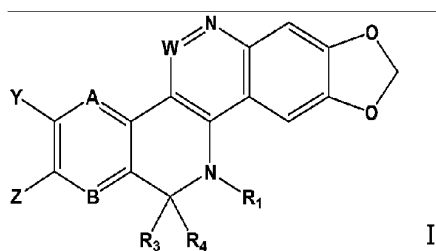
<u>(vii) Aerossol</u>	<u>mg/lata</u>
"Composto X"	20,0
Ácido oléico	10,0
Tricloromonofluorometano	5000,0
Diclorodifluorometano	10000,0
Diclorotetrafluoroetano	5000,0

As formulações acima podem ser obtidas por processos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica.

Lisboa, 3 de Março de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:



em que:

A e B são, independentemente, N ou CH;

W é N ou CH;

R₃ e R₄ são, cada, independentemente, H, alquilo(C₁-C₆) ou alquilo(C₁-C₆) substituído, ou R₃ e R₄ em conjunto, são =O, =S, =NH ou =N-R₂;

Y e Z são, independentemente, hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), alcanoiloxilo(C₁-C₆) substituído, -O-P(=O)(OH)₂ ou -O-C(=O)NR_cR_d; ou Y e Z, em conjunto com os átomos de carbono anelares ao qual estão ligados, formam um anel alquilenodioxilo com de 5 a 7 átomos anelares;

R₁ é um -alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos R_z solubilizantes seleccionados do grupo consistindo em hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo, e NR_aR_b , em que R_a e R_b podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de hidrogénio e alquilo;

R_2 é alquilo(C_1-C_6) ou alquilo(C_1-C_6) substituído; e

R_c e R_d são, cada, independentemente, alquilo(C_1-C_6) ou alquilo(C_1-C_6) substituído; ou R_c e R_d , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel N' -{alquil(C_1-C_6)}piperazino, pirrolidino ou piperidino, cujo anel pode estar opcionalmente substituído com um ou mais de arilo, heteroarilo ou heterociclo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto da reivindicação 1, em que A é seleccionado de N e CH.
3. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-2, em que B é seleccionado de N e CH.
4. Composto de qualquer das reivindicações 1-3, em que Y é seleccionado de OH, alcoxilo(C_1-C_6), $-OCH_3$, alcoxilo(C_1-C_6) substituído, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-O-CH_2-CHOH-CH_2-OH$, $-O-CH_2CH_2-NR_aR_b$, em que R_a e R_b são hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6), $-O-CH_2CH_2-NR_aR_b$, em que R_a e R_b , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, $-O-C(=O)-CHOH-CH_2-OH$, alquilo(C_1-C_6) substituído com um ou mais anéis tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo e $-O-C(=O)CH_2-NR_aR_b$.

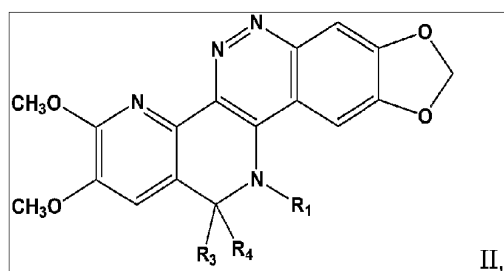
5. Composto de qualquer das reivindicações 1-4, em que Z é seleccionado de OH, alcoxilo(C₁-C₆), OCH₃, alcoxilo(C₁-C₆) substituído, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, -O-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -O-CH₂CH₂-NR_aR_b, em que R_a e R_b são hidrogénio ou alquilo(C₁-C₆), -O-CH₂CH₂-NR_aR_b, em que R_a e R_b, em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, -O-C(=O)-CHOH-CH₂-OH, alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais anéis tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo ou 1,4-dioxanilo e -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b.
6. Composto de qualquer das reivindicações 1-5, em que R₁ é seleccionado de alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com um a dois grupos hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos mercapto, alquilo(C₁-C₆) substituído com um a dois grupos mercapto, alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos carboxilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com um a dois grupos carboxilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos NR_aR_b, em que R_a e R_b podem ser o mesmo ou diferente e são escolhidos de hidrogénio e alquilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com um ou mais grupos NH₂, alquilo(C₁-C₆) substituído com um a dois grupos NH₂, hidroximetilo, um éster do ácido fosfórico de hidroximetilo, um éster alquílico de hidroximetilo, 2-hidroxiétilo, 3-hidroxipropilo e 2-hidroxiisopropilo.
7. Composto de qualquer das reivindicações 1-5, em que R₁ tem desde 2 a 4 átomos de carbono e está substituído com um a dois grupos R_z seleccionados de hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, piperazinilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroiranilo ou 1,4-dioxanilo.

8. Composto de qualquer das reivindicações 1-7, em que R_3 e R_4 são seleccionados de R_3 e R_4 são, cada um, H, R_3 é H e R_4 é alquilo(C_1-C_6) substituído, R_3 é alquilo(C_1-C_6) e R_4 é alquilo(C_1-C_6) substituído, R_3 e R_4 são, cada um, alquilo(C_1-C_6) substituído, R_3 e R_4 , em conjunto, são =O, R_3 e R_4 , em conjunto, são =S, R_3 e R_4 , em conjunto, são =NH, R_3 e R_4 , em conjunto, são =N- R_2 , em que R_2 é alquilo(C_1-C_6) e R_3 e R_4 , em conjunto, são =N- R_2 , em que R_2 é alquilo(C_1-C_6) substituído.

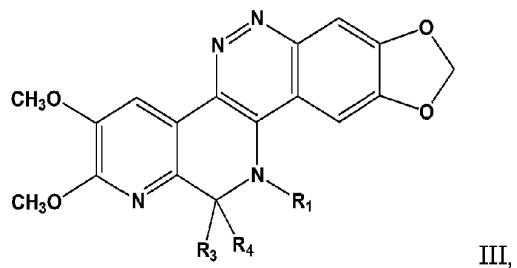
9. Composto de qualquer das reivindicações 1-8, em que W é seleccionado de N e CH.

10. Composto da reivindicação 1 da fórmula II:



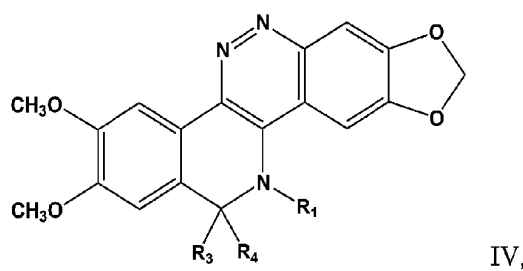
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

11. Composto da reivindicação 1 da fórmula III:



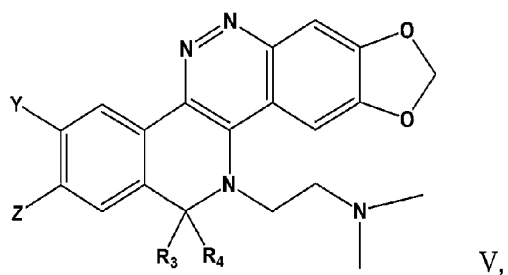
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

12. Composto da reivindicação 1 da fórmula IV:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

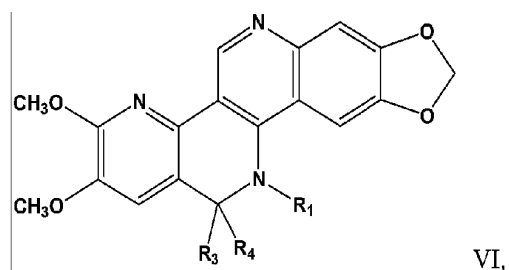
13. Composto da reivindicação 1 da fórmula V:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

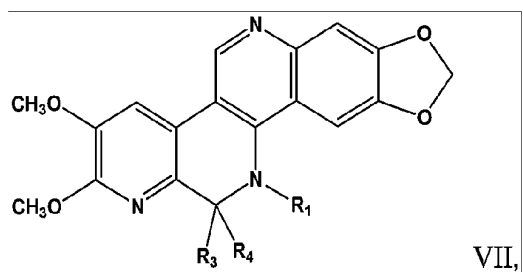
14. Composto da reivindicação 13 sendo 11,12-di-hidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilenodioxi-11-{2-(dimetilamino)etil}-5,6,11-triazacrisen-12-ona, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

15. Composto da reivindicação 1 da fórmula VI:



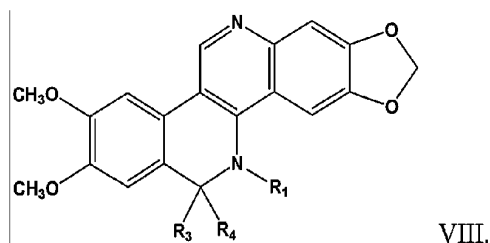
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

16. Composto da reivindicação 1 da fórmula VII:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

17. Composto da reivindicação 1 da fórmula VIII:



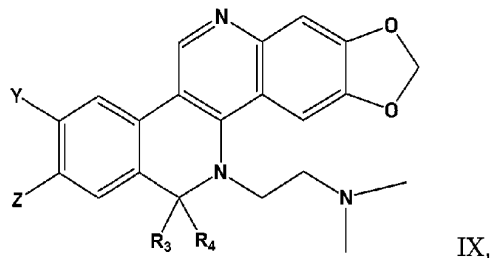
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

18. Composto como reivindicado na reivindicação 17, sendo 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19. Composto como reivindicado na reivindicação 17, sendo 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N,N-dietilamino)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

20. Composto como reivindicado na reivindicação 17, sendo 8,9-Dimetoxi-2,3-metilenodioxo-5-[2-(N-metilamino)etil]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridin-6-ona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

21. Composto da reivindicação 1 da fórmula IX:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

22. Composição farmacêutica compreendendo um composto, como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-21, em combinação com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

23. Composto como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-21 para utilização em terapia médica.

24. Composto da reivindicação 23, em que a terapia é tratar cancro.

25. Utilização de um composto, como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-21, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro.

26. Utilização de um composto, como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-21, para o fabrico de um medicamento para produzir um efeito antibacteriano, antifúngico, antipsoriático (psoríase), antiprotozoário, antiemético ou antiviral num mamífero.

27. Utilização de um composto, como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-21, para o fabrico de um medicamento para produzir um efeito antifúngico num mamífero.

Lisboa, 3 de Março de 2010

RESUMO

"VENENOS DE TOPOISOMERASE SOLUBILIZADOS"

A invenção proporciona compostos de fórmula (I), em que A, B, W, Y, Z, R₁ têm quaisquer dos significados definidos na descrição e os seus sais farmacologicamente aceitáveis. A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I, processos para preparar compostos de fórmula I, intermediários úteis para preparar compostos de fórmula I e métodos terapêuticos para tratar cancro utilizando compostos de fórmula I.

