



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

(21) **PI0617730-1 A2**

(22) Data de Depósito: 19/10/2006  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/519 2006.01  
A61P 35/00 2006.01  
A61P 43/00 2006.01  
C07D 491/22 2006.01

(54) Título: **AGENTE PARA PREVENIR OU TRATAR CÂNCER DO PÂNCREAS, CÂNCER DE OVÁRIO OU CÂNCER HEPÁTICO CONTENDO NOVA PRÓ-FÁRMACO HIDROSSOLÚVEL**

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2005 JP 2005-304208

(73) Titular(es): CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

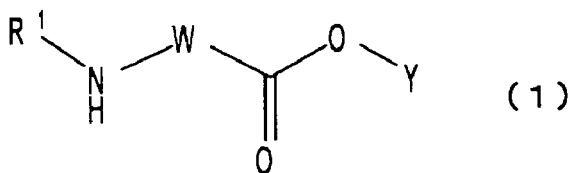
(72) Inventor(es): Isao Umeda, Jun Ohwada, Masako ura, Mika Endo

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006320814 de 19/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/046456 de 26/04/2007

(57) Resumo: AGENTE PARA PREVENIR OU TRATAR CÂNCER DO PÂNCREAS, CÂNCER DE OVÁRIO OU CÂNCER HEPÁTICO CONTENDO NOVA PRÓ-FÁRMACO HIDROSSOLÚVEL presente invenção refere-se a preventivos ou terapêuticos para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático da presente invenção que compreendem um pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fórmula 1 descrita abaixo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou solvato do pró-fármaco ou sal farmaceuticamente aceitável, em que, R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C6 alicíclico; W representa um grupo divalente compreendendo um grupoamino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila, e Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o Y-OH referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno).





PI0617730-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGENTE PARA PREVENIR OU TRATAR CÂNCER DO PÂNCREAS, CÂNCER DE OVÁRIO OU CÂNCER HEPÁTICO CONTENDO PRÓ-FÁRMACO HIDROSSOLÚVEL**".

5 CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a agentes preventivos ou terapêuticos compreendendo uma nova pró-fármaco hidrossolúvel, um sal farmacologicamente aceitável da mesma, ou um hidrato ou solvato da pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável, os quais são usados para distúrbios proliferativos celulares tais como câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

Camptotecinas, taxanos, nucleotídeos anticancerígenos e semelhantes são ativos contra uma ampla série de células tumorais, e portanto se espera que sejam úteis como agentes terapêuticos, tais como agentes anticancerígenos (Documentos de Patente 1 e 2). Muitos destes compostos são solúveis em lipídeos, e devido a sua baixa solubilidade em água, houve casos onde seu uso em injeções (administração parenteral) foi limitado (Documento de Patente 1).

20 Pró-fármacos hidrossolúveis foram estudadas em uma tentativa de solubilizar os agentes farmacêuticos solúveis em lipídeos referidos em água (Documento Não-Patente 1 e Documento de Patente 1).

Patente internacional No. WO 03/043631

Patente internacional No. WO 03/045952

25 Shan *et al.*, J. Pharm. Sci., 86(7), 765-767, 1997.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

A maioria dos pró-fármacos hidrossolúveis de agentes farmacêuticos solúveis em lipídeos são convertidos em sua forma ativa depois de administração, essencialmente por enzimas. No entanto, esta conversão ocorre depois de um certo período de tempo depois de administração e varia entre espécies e indivíduos, e portanto tem sido um obstáculo para o desenvolvi-

mento destes pró-fármacos. Portanto, houve uma elevada demanda para desenvolver pró-fármacos hidrossolúveis que podem ser administrados por via parenteral, as quais não dependem de conversão enzimática e apresentam pequenas diferenças interespecies ou individuais.

5 Além disso, em alguns casos, a velocidade e a eficiência para converter uma pró-fármaco em sua forma ativa em sangue foi insuficiente, e portanto, houve a necessidade de reduzir o tempo que leva para o aumento da concentração do agente farmacêutico no sangue.

Mais especificamente, um objetivo da presente invenção é proporcionar pró-fármacos hidrossolúveis que podem ser administrados por via parenteral, e cuja conversão na forma ativa não depende de enzimas e apresenta pequenas diferenças interespecies ou individuais, e que têm uma excelente taxa de conversão e eficiência, bem como proporcionar agentes preventivos ou terapêuticos compreendendo um composto de pró-fármaco semelhante para distúrbios proliferativos celulares tais como câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático .

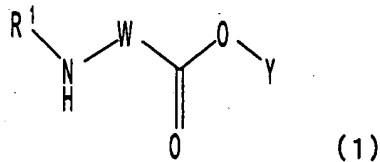
#### MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Em estudos dedicados a resolver os problemas mencionados acima, os presentes inventores descobriram que compostos de pró-fármacos tendo cadeias laterais solubilizantes com estruturas particulares apresentam excelente solubilidade em água, e que suas diferenças interespecies ou individuais são pequenas devido à rápida conversão química para a forma ativa. Além disso, os presentes inventores também descobriram que os compostos de pró-fármacos são extremamente úteis para aplicação a agentes farmacêuticos insolúveis em água tais como camptotecinas, os quais incluem um grupo oxidrila alcoólico secundário ou um grupo oxidrila alcoólico terciário. Além disso, os presentes inventores descobriram que farmacêuticos compreendendo um composto de pró-fármaco semelhante, um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, ou um hidrato ou solvato do composto de pró-fármaco ou sal farmacêuticamente aceitável são eficazes como agentes preventivos ou terapêuticos para distúrbios proliferativos celulares tais como câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático, e portanto, com-

pletaram a presente invenção.

Mais especificamente, a presente invenção compreende os seguintes:

1. um agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático compreendendo uma pró-fármaco hidrossolúvel representado por fórmula (1), ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, ou um hidrato ou solvato da pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável,



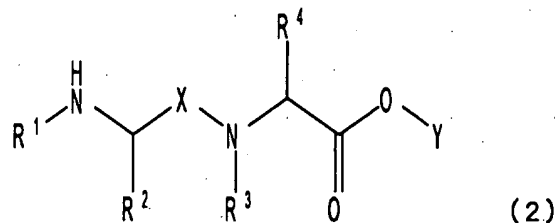
em que,

$R^1$  representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C6 alquila;

$W$  representa um grupo divalente compreendendo um grupo amino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila; e

$Y$  representa um resíduo de um composto representado por  $Y-OH$  compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o  $Y-OH$  referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno);

2. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [1], em que a pró-fármaco hidrossolúvel é representada por fórmula (2):



em que,

$R^1$  e  $Y$  são definidos como na fórmula (1);

$X$  representa um grupo  $C=O$  ou um grupo C1-C3 alquilenos;

$R^2$  e  $R^4$  cada um de modo independente representa um átomo de hidrogênio, um grupo C1-C6 alquila, ou uma cadeia lateral de aminoácido

dos; e R<sup>3</sup> representa um grupo C1-C6 alquila );

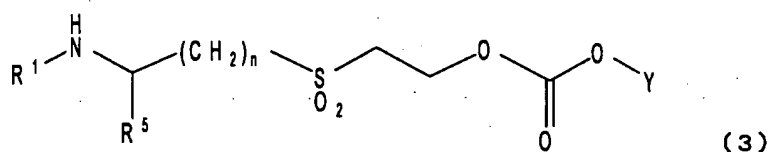
3. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [2], em que R<sup>1</sup> é um átomo de hidrogênio, um grupo metila, ou um grupo etila;

5 4. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [2] ou [3], em que R<sup>2</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

5. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de qualquer um de [2] a [4], em que R<sup>3</sup> é um grupo C1-C3 alquila;

6. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de qualquer um de [2] a [5], em que R<sup>4</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

7. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [1], em que a pró-fármaco hidrossolúvel é representada por fórmula (3):



em que,

R<sup>1</sup> e Y são definidos como na fórmula (1);

20 n representa um inteiro de 1 a 6; e

R<sup>5</sup> representa um átomo de hidrogênio ou -COOR<sup>6</sup> (em que R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C6 alquil);

8. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [7], em que R<sup>1</sup> é um átomo de hidrogênio, um grupo metila, ou um grupo etila;

9. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [7] ou [8], em que n é 1, e R<sup>5</sup> é um átomo de hidrogênio ou -COOR<sup>6</sup> (em que R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C6 alquil);

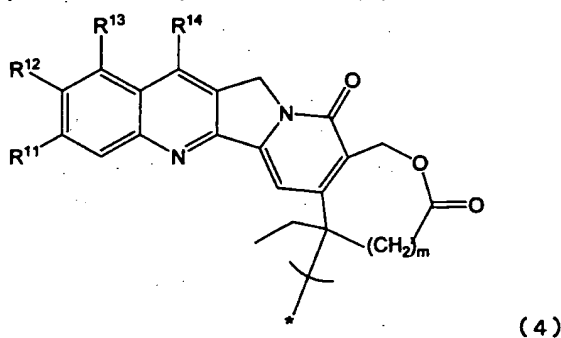
30 10. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático,

câncer ovariano, ou câncer hepático de [7] ou [8], em que  $n$  é um inteiro de 2 a 6, e  $R^5$  é um átomo de hidrogênio;

11. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [1] a [10], em que o grupo oxidrila ( $-OH$ ) de  $Y-OH$  é um grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário;

12. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de qualquer um de [1] a [11], em que  $Y-OH$  é um composto insolúvel;

13. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de qualquer um de [1] a [12], em que  $Y$  é um grupo representado por fórmula (4):



em que,

\* indica um sítio de ligação;

15  $m$  é 0 ou 1;

$R^{11}$  representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo C1-C6 alquila;

$R^{12}$  representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo C1-C6 alquila, ou um grupo oxidrila;

20  $R^{13}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino, um grupo nitro, ou um grupo (dimetilamino)metila;

$R^{14}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo C1-C6 alquila, um grupo (4-metilpiperazinil)metila, ou um grupo (*terc*-butoxiimino)metila;

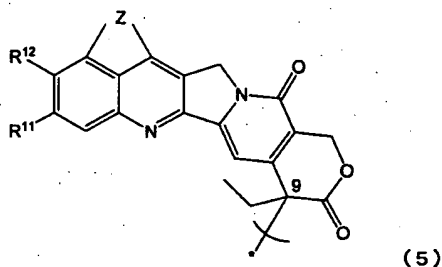
25  $R^{13}$  e  $R^{14}$ , e  $R^{11}$  e  $R^{12}$ , podem cada um ser encadeado aos outros para formar um anel de 5 ou 6 membros, em que o anel de 5 ou 6 membros pode compreender um a dois heteroátomos, e um a três substituintes selecionados entre o Grupo A descrito abaixo, em que os substituintes do

Grupo A podem compreender adicionalmente um a três substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

Grupo A: um grupo C1-C10 alquila, um grupo amino, um grupo mono-C1-C8 alquilamino, um grupo di-C1-C8 alquilamino, um grupo C1-C8 alcóxi, um grupo C1-C8 alquiltio, e a um grupo representado por X= (em que X representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre);

Grupo B: um grupo C1-C6 alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, um grupo di-C1-C6 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C1-C6 alcóxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, e um grupo di-C1-C6 alquilamino ));

14. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [13], em que Y é um grupo representado por fórmula (5):



em que,

\* indica um sítio de ligação;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são cada um definido como em [13]; e

Z representa -NH-C(=X)-N(R<sup>21</sup>)- ou -N=C(R<sup>22</sup>)-N(R<sup>21</sup>)-

em que R<sup>21</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C10 alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

Grupo B: um grupo C1-C6 alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, um grupo di-C1-C6 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a três substituintes selecio-

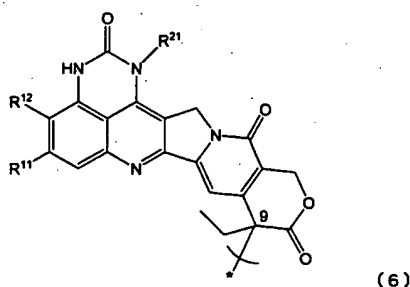
nados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C1-C6 alcóxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, e um grupo di-C1-C6 alquilamino );

5  $R^{22}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino, ou um grupo C1-C6 alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo C1-C6 alcóxi que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo C1-C6 alquiltio que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo mono-C1-C6  
10 alquilamino que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, ou um grupo di-C1-C6 alquilamino que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo:

Grupo C: um grupo C1-C6 alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo  
15 de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, um grupo di-C1-C6 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C1-C6 alcóxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, e um grupo di-C1-C6 alquilamino ); e  
20

X representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre;

15. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de 14, em que Y é um grupo representado por fórmula (6):



25

em que \* indica um sítio de ligação; e

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ , e  $R^{21}$  são cada um definido como em 14;

16. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático,

câncer ovariano, ou câncer hepático de [15], em que R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são átomos de hidrogênio, e

R<sup>21</sup> é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C8 alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D descrito abaixo:

5

Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C3 alquilamino, um grupo di-C1-C3 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C1-C3 alcóxi, e um átomo de halogênio);

10

17. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de 15 ou 16, em que Y é um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo no mínimo um grupo oxidrila alcoólico, em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

15

a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

20

c) (9S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

d) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

25

e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-2-il)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13 (3H,9H, 15H)-triona;

f) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

30

g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-3-il)etil]-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13 (3H,9H, 15H)-triona;

5 i) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H, 15H)-triona;

j) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H, 15H)-triona;

10 k) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

15 m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H, 15H)-triona;

n) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

20 o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H) -triona;

p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino [1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

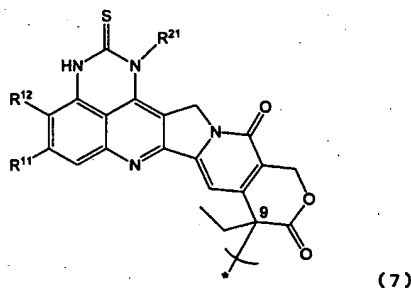
25 q) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H) -triona;

r) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H) -triona;

30 s) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H) -triona; e

t) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidr3xi-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H) - triona;

18. o agente preventivo ou terap3utico para c3ncer pancre3tico, c3ncer ovariano, ou c3ncer hep3tico de 14, em que Y 3 um grupo representado por f3rmula (7):



em que,

\* indica um s3tio de liga33o; e

10 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, e R<sup>21</sup> s3o cada um definido como em 14;

19. o agente preventivo ou terap3utico para c3ncer pancre3tico, c3ncer ovariano, ou c3ncer hep3tico de 18, em que R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> s3o 3tomos de hidrog3nio, e

15 R<sup>21</sup> 3 um 3tomo de hidrog3nio; ou um grupo C1-C8 alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D descrito abaixo:

20 Grupo D: um grupo C1-C3 alc3xi, um grupo hidr3xi, um 3tomo de halog3nio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C3 alquilamino, um grupo di-C1-C3 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um 20 anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a tr3s substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidr3xi, um grupo C1-C3 alc3xi, e um 3tomo de halog3nio);

20. o agente preventivo ou terap3utico para c3ncer pancre3tico, c3ncer ovariano, ou c3ncer hep3tico de 18 ou 19, em que Y 3 um res3duo de um composto (Y-OH) compreendendo no m3nimo um grupo oxidrila alco3lico, em que o composto 3 selecionado entre o grupo consistindo em:

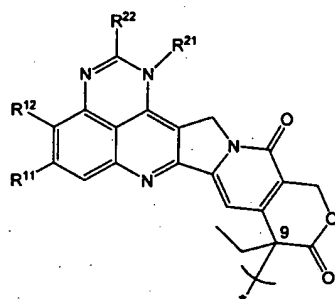
a) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-

10,13(9H,15H)-diona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tione-10,13(9H,15H)-diona; e

5 c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tione-10,13(9H,15H)-diona;

21. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de [14], em que Y é um grupo representado por fórmula (8):



(8)

10

em que,

\* indica um sítio de ligação; e

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup>, e R<sup>22</sup> são cada um definido como em 14;

22. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, 15 câncer ovariano, ou câncer hepático de 21, em que R<sup>11</sup> é um átomo de hidrogênio;

R<sup>12</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C3 alquila;

R<sup>21</sup> é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C8 alquila que 20 pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo; e

R<sup>22</sup> é um átomo de hidrogênio, um grupo amino, ou um grupo 25 C1-C6 alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo C1-C6 alcóxi que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo C1-C6 alquilamino que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o

Grupo D descrito abaixo, ou um grupo di-C1-C6 alquila amino que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo:

5 Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo mono-C1-C3 alquilamino, um grupo di-C1-C3 alquilamino, um grupo C3-C7 cicloalquila, um heterociclo, e um anel arilaa (o anel arilaa pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C1-C3 alcóxi, e um átomo de halogênio);

10 23. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de 21 ou 22, em que Y é um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo no mínimo um grupo oxidrila alcoólico, em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

15 a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

20 d) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

25 f) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

30 i) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

j) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano

[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

k) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

5 l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-metila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

10 n) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

15 q) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

r) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

20 s) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

t) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-2-metila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

25 u) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

v) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

30 w) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-metóxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

x) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',

- 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- y) (9RS)-9-etila-9-hidróxi-4-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3",
- 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- z) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-hidroxietil)-1H,12H-pirano [3",
- 5 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- aa) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-hidroxietil)-2-metila-1H,12H-pirano
- [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-
- diona;
- bb) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3",
- 10 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- cc) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano [3",4":6',7']
- indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- dd) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-2-propila-1H,12H-pirano [3",
- 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 15 ee) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-pentila-1H,12H-pirano
- [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-
- diona;
- ff) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(2-metilapropil)-1H,
- 12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-
- 20 10,13(9H,15H)-diona;
- gg) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(3-metilabutil)-1H,
- 12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-
- 10,13(9H,15H)-diona;
- hh) (9S)-2-clorometila-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-
- 25 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-
- 10,13(9H,15H)-diona;
- ii) (9S)-2-aminometila-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano
- [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-
- diona;
- 30 jj) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-2-trifluorometila-1H,12H-pirano
- [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-
- diona;

kk) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-2-metilatio-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

5 ll) (9S)-9-etila-2-etilatio-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

mm) (9S)-2-(dimetilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e

10 nn) (9S)-2-(butilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

15 24. o agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de 1, em que a pró-fármaco hidrossolúvel representada por fórmula (1) é no mínimo uma pró-fármaco selecionada entre o grupo consistindo em:

(a) (9S)-9-etila-9-[[metila-(2-metilamino-etil)-amino]-acetóxi]-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

20 (b) (9S)-9-etila-9-(glicila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

25 (c) (9S)-9-[[2-amino-etil]-metila-amino]-acetóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(d) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

30 (e) (9S)-9-[2-(2-aminoetanossulfonil)etoxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(f) éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-

6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (aminoacetila-metila-amino)-acético;

(g) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-metoxicarbonil)etanossulfonil] - etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-

5 pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

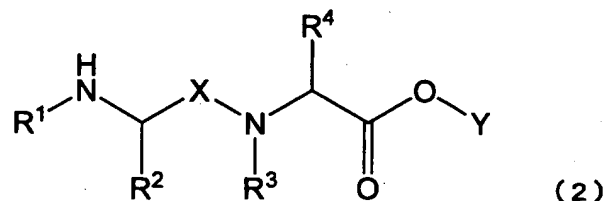
(h) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-etoxicarbonil)etanossulfonil] etoxi-carbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-

10 pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(i) (9S)-9-etila-9-(*N*-metilalanil-*N*-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e

15 (j) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-*N*-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

25. uso de um composto representado por fórmula (9) na produ-  
ção de um agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer  
ovariano, ou câncer hepático, compreendendo uma pró-fármaco hidrossolú-  
vel representado por fórmula (2), um sal farmaceuticamente aceitável da  
20 mesma, ou um hidrato ou solvato da pró-fármaco ou sal farmaceuticamente  
aceitável:



em que,

25 X representa C=O ou um grupo C1-C3 alquilenos;

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH o qual compreende um grupo oxidrila alcoólico, em que o Y-OH referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno;

R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-6 alqui-

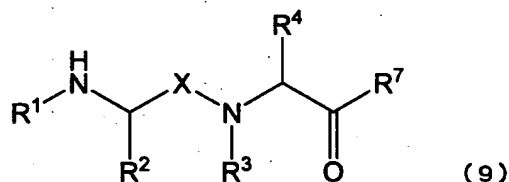
la;

$R^2$  e  $R^4$  cada um de modo independente representa um átomo de hidrogênio, um grupo C1-6 alquila, ou uma cadeia lateral de aminoácidos;

e

5

$R^3$  representa um grupo C1-C6 alquila,



em que,

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  são definidos como na fórmula supracitada

(2);

10

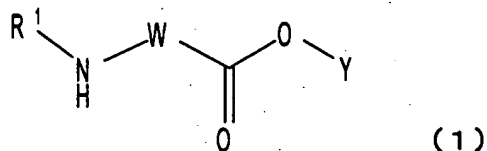
o átomo de nitrogênio onde  $R^1$  liga a pode ser protegido com um grupo protetor, e

$R^7$  representa um átomo de halogênio ou um grupo representado por  $OR^8$  (em que  $R^8$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C6 alquila; e

15

26. um método para prevenir ou tratar câncer pancreático, câncer ovariano ou câncer hepático, o qual compreende a etapa de administrar uma dose eficaz de uma pró-fármaco hidrossolúvel representado por fórmula (1), ou um sal farmacologicamente aceitável, ou um hidrato ou solvato da pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável a um paciente que necessite de uma prevenção ou tratamento de câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático:

20



(em que,

$R^1$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C6 alquila;

25

$W$  representa um grupo divalente compreendendo um grupo amino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila;

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o Y-OH referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno).

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo alquila" se refere a um grupo monovalente, o qual é derivado removendo um único átomo de hidrogênio de um hidrocarboneto alifático, e tem uma montagem parcial de hidrocarbila ou estrutura de hidrocarboneto compreendendo hidrogênio e átomos de carbono, e não contém um heteroátomo ou uma ligação carbono-carbono insaturada em sua espinha dorsal. O grupo alquila pode ter uma estrutura de cadeia reta ou de cadeia ramificada.

O termo "grupo C1-C3 alquila" se refere a um grupo alquila com 1 a 3 átomos de carbono, o termo "grupo C1-C6 alquila" se refere a um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, o termo "grupo C1-C8 alquila" se refere a um grupo alquila com 1 a 8 átomos de carbono, e o termo "grupo C1-C10 alquila" se refere a um grupo alquila com 1 a 10 átomos de carbono.

Exemplos específicos do grupo alquila incluem um grupo metila, grupo etila, grupo *n*-propila, grupo *i*-propila, grupo *n*-butila, grupo *sec*-butila, grupo *t*-butila, grupo isobutila, grupo pentila, grupo isopentila, grupo 2,3-dimetilapropila, grupo hexila, grupo 2,3-dimetilhexila, grupo 1,1-dimetilapentila, grupo heptila, e grupo octila.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo alquilenos" se refere a um grupo divalente derivado removendo um segundo átomo de hidrogênio do grupo alquila definido acima, e exemplos do grupo alquilenos preferencialmente incluem um grupo C1-C3 alquilenos, e mais preferencialmente um grupo C1-C2 alquilenos. Exemplos específicos do grupo alquilenos incluem um grupo metileno, grupo 1,2-etileno, grupo 1,1-etileno, grupo 1,3-propileno, grupo tetrametileno, grupo pentametileno, e grupo hexametileno.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo alcóxi" se refere a um grupo -O-R', em que R' é o grupo alquila definido acima. Exemplos do "grupo C1-C6 alcóxi" incluem um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo propóxi, grupo isopropóxi, grupo butóxi, grupo isobutóxi,

grupo *terc*-butóxi, grupo pentóxi, grupo 3-metilbutóxi, e grupo 2,2-dimetilpropóxi.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo alquiltio" se refere a um grupo -S-R', no qual R' é o grupo alquila definido acima. Exemplos do "grupo C1-C8 alquiltio" incluem um grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio, grupo pentilatio, grupo hexiltio, grupo heptiltio, e octiltio.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo grupo hidróxi" se refere a um grupo HO-.

10 Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "átomo de halogênio" se refere a um átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ou átomo de iodo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo amino" se refere a um grupo NH<sub>2</sub>-, e inclui grupos amino protegidos com formila, acetila, tritila, *terc*-butoxicarbonila, benzila, benzilaoxicarbonila, e os grupos de proteção semelhantes que são de conhecimento geral na técnica. Entre os grupos amino, NH<sub>2</sub>- é preferencial.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo monoalquilamino" se refere a um grupo -NH-R', em que R' é o grupo alquila definido acima, e inclui grupos amino que são protegidos substituindo o átomo de hidrogênio sobre o átomo de nitrogênio com formila, acetila, tritila, *terc*-butoxicarbonila, benzila, benzilaoxicarbonila, e os grupos semelhantes que são de conhecimento geral na técnica. Exemplos do "grupo mono-C1-C6 alquilamino" preferencialmente incluem um grupo *N*-metilamino, grupo *N-etilamino*, grupo *N-propilamino*, grupo *N-isopropilamino*, grupo *N-butilamino*, grupo *N*-(1-metilapropil)amino, grupo *N*-(2-metilapropil)amino, e grupo *N-pentilamino*, e mais preferencialmente incluem grupo *N-etilamino*, grupo *N-propilamino*, e grupo *N-butilamino*.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo dialquilamino" se refere a um grupo -NR'R", em que R' e R" cada um de modo independente representa um grupo alquila definido acima. Exemplos do "grupo di-C1-C6 alquilamino" preferencialmente incluem um grupo

*N,N*-dimetilamino, grupo *N,N*-dietilamino, grupo *N,N*-dipropilamino, grupo *N,N*-diisopropilamino, grupo *N,N*-dibutilamino, grupo *N*-metila-*N*-etilamino, e grupo *N*-metila-*N*-propilamino, e mais preferencialmente incluem um grupo *N,N*-dimetilamino e grupo *N,N*-dietilamino.

5                   Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo amino terciário" se refere a um grupo no qual todos os hidrogênios de um grupo amino são substituídos.

                  Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo sulfonila" se refere a um grupo representado por  $-SO_2-$ .

10                   Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "resíduo alcoólico se refere à porção representada por Y no álcool representado por Y-OH.

                  Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo C3-C7 cicloalquila" se refere a um anel de 3 a 7 membros que não  
15                   compreende qualquer heteroátomo no anel. Exemplos do "grupo cicloalquila" preferencialmente incluem um grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo ciclohexila, e grupo cicloheptila, e mais preferencialmente incluem um grupo ciclopentila e grupo ciclohexila.

                  Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo  
20                   "heterociclo" se refere a um anel de 3 a 10 membros compreendendo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, S, e O. Exemplos preferenciais de semelhantes incluem um grupo oxazolila, grupo tiazolila, grupo 4,5-diidrooxazolila, grupo 4,5-diidrotiazolila, grupo furila, grupo pirolila, grupo tienila, grupo imidazolila, grupo triazolila, grupo tetrazolila, grupo piridila, grupo  
25                   pirazinila, grupo pirimidinila, grupo triazinila, grupo oxadiazolila, grupo tiadiazolila, grupo pirrolidinila, grupo tetraidrotienila, grupo tetraidrofurila, grupo morfolinila, grupo piperidila, grupo piperazinila, e grupo 1-metilpiperazinila, e mais preferencialmente incluem um grupo imidazolila, grupo piridila, grupo morfolinila, e grupo pirrolidinila.

30                   Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "anel arilaa" se refere a um grupo carbocíclico aromático, ou mais especificamente um anel de 6 a 10 membros aromático ou um anel parcialmente

aromático, e exemplos incluem anéis fenila, naftila, e tetraidronaftila, preferencialmente anéis fenila e naftila, e mais preferencialmente anéis fenila.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo fenila-C1-C8 alquila" se refere a um grupo no qual um dos átomos de hidrogênio do grupo C1-C8 alquila é substituída com um grupo fenila.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo heterocíclico-C1-C8 alquila" se refere a um grupo no qual um dos átomos de hidrogênio do grupo C1-C8 alquila é substituído com um heterociclo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo alcóxfenila C1-C8 alquila" se refere a um grupo no qual um dos átomos de hidrogênio do grupo C1-C8 alquila é substituído com um grupo alcóxfenila. O termo "grupo alcóxfenila" se refere a um grupo no qual um dos átomos de hidrogênio do grupo fenila é substituído com um grupo alcóxi.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo halogeno fenila C1-C8 alquila" se refere a um grupo no qual um dos átomos de hidrogênio do grupo C1-C8 alquila é substituído com um átomo de halogênio.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" se refere a um sal comum da pró-fármaco hidrossolúvel representada por fórmula (1), o qual é formado com um ácido orgânico ou inorgânico não tóxico apropriado, ou uma base orgânica ou inorgânica, e o qual mantém a eficácia biológica e as características da pró-fármaco.

Exemplos do sal com um ácido incluem os derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, e ácido nítrico; e os derivados de ácidos orgânicos tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, e ácido fumárico.

Exemplos do sal com uma base incluem os derivados de hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, e hidróxido de amônio quaternário tal como hidróxido de tetrametilamônio.

A pró-fármaco hidrossolúvel da presente invenção pode absorver umidade, adsorver água, ou formar hidratos quando é deixada em repouso na atmosfera, e os hidratos referidos também estão incluídos nesta invenção.

5 Além disso, a pró-fármaco hidrossolúvel da presente invenção pode absorver alguns outros tipos de solventes para formar solvatos, e os solvatos referidos também estão incluídos nesta invenção.

Exemplos da "cadeia lateral de aminoácidos" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, incluem cadeias laterais de aminoácidos que ocorrem naturalmente e cadeias laterais de aminoácidos que não ocorrem naturalmente.

Exemplos da "cadeia lateral de aminoácidos que ocorrem naturalmente" são preferencialmente cadeias laterais de aminoácidos que ocorrem naturalmente tais como um grupo metila, isopropila, grupo 2-metilpropila, grupo 1-metilpropila, grupo benzila, grupo indol-3-ilmetila, grupo 2-(metiltio)etila, grupo 4-aminobutila, e grupo 3-aminopropila, e mais preferencialmente cadeias laterais de aminoácidos lipofílicos que ocorrem naturalmente tais como um grupo metila, 2-metilpropila, grupo benzila, e grupo indol-3-ilametila.

20 Exemplos da "cadeia lateral de aminoácidos que não ocorrem naturalmente" são preferencialmente grupos C5-C12 alquila, grupos cicloalquilametila, grupos arilametila substituídos ou não substituídos, grupos (cicloalquiltio)metila, e alquiltio-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- no qual r é um inteiro de 1 ou 2.

Exemplos do "grupo C5-C12 alquila" são grupos alquila de cadeia reta ou de cadeia ramificada compreendendo 5 a 12 átomos de carbono; e mais preferencialmente grupos C8-C12 alquila de cadeia reta tais como um grupo *n*-octila, grupo nonila, grupo decila, grupo undecila, e grupo dodecila.

Exemplos de "alquiltio-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-" são grupos alquiltiometila ou grupos alquiltioetila compreendendo uma cadeia alquila reta ou ramificada contendo 2 a 10 átomos de carbono, tais como um grupo etiltiometila, grupo etiltioetila, grupo *n*-propiltiometila, grupo *n*-butiltiometila, grupo *n*-pentiltiometila,

grupo *n*-octiltiometa, grupo *n*-noniltiometa, grupo *n*-deciltiometa, e grupo *terc*-butiltiometa; e mais preferencialmente um grupo etiltiometa, grupo *n*-propiltiometa, e grupo *n*-butiltiometa.

Exemplos do "grupo arilameta substituído ou não substituído" preferencialmente incluem um grupo 4-fenilabenzila, grupo nafto-2-ilameta, grupo [4-(4-hidroxifenóxi)fenil]meta, e grupo (4-inferior-alcoxi)meta (o termo "alcóxi inferior" se refere a uma cadeia alquila de cadeia reta ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos preferenciais incluem um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo propóxi, grupo butóxi, e grupo isopropóxi). As modalidades mais preferenciais do "grupo arilmeta substituído ou não substituído" incluem um grupo 4-fenilabenzila, grupo nafto-2-ilameta, grupo (4-metoxifenil)meta, e grupo [4-(4-hidroxifenóxi)fenil]meta.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "composto insolúvel" se refere a todos os compostos insolúveis em água, e exemplos são compostos cuja solubilidade em água destilada é preferencialmente 1 mg/mL ou menos, mais preferencialmente 0,1 mg/mL ou menos (a solubilidade é de acordo com a "Japanese Pharmacopoeia, 14th edition, Generic Rule 23"). Exemplos de semelhantes compostos incluem camptotecinas, taxanos, e nucleotídeos anticancerígenos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cadeia lateral solubilizante" se refere a um grupo que liga a "Y", ou por exemplo na equação (1), se refere a "R<sup>1</sup>-NH-W-CO-O-".

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "forma ativa" se refere a um composto (Y-O-) que é proporcionado por hidrólise da pró-fármaco hidrossolúvel, um sal farmacologicamente aceitável da mesma, ou um hidrato ou solvato da pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável.

O termo "taxanos" na presente invenção se refere a taxol [Front. Biotechnol. Pharm. (2000), 1, 336-348], taxotere [J. Med. Aromat. Plant Sci. (2001), 22/4A-23/IA 4-5], IDN 5109 [Chirality, (2000), 12(5/6), 431-441], BMS 188797 [Clinical Cancer Research. 5 (suppl.), 3859, Nov 1999], e BMS184476 [J. Clinical Oncology 19: 2493-2503, 1 May 2001].

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "camptotecinas" [(a) Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principle and Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.463-484, (b) Biochim. Biophys. Acta (1998), 1400(1-3), 107-119] se refere a qualquer composto compreendendo uma espinha dorsal de camptotecina, tal como camptotecina, SN-38, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, e BN-80915 [Anti-cancer Drugs (2001), 12(1), 9-19].

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "nucleosídeos anticancerígenos" se refere a derivados de citidina [Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principle and Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.213-233] tais como DFDC (gemcitabine), DMDC [Clin. Cancer Res. (2000), 6(6), 2288-2294], FMDC [Curr. Opin. Invest. Drugs (PharmaPress Ltd.) (2000), 1(1), 135-140], Ara-C, decitabins, [IDrugs (2000), 3(12), 1525-1533], troxacitabina [Clin. Cancer Res. (2000), 6(4), 1574-1588], 2'-ciano-2'-deoxicitidina (CNDAC), 3'-etnilcitidina (TAS106) [Jpn. J. Cancer Res. (2001), 92(3), 343-351], 5-fluoro-5'-deoxicitidina [Bioorg. Med. Chem. Lett., (2000), 8, 1697-1706], e 5-vinila-5'-deoxicitidina, ou derivados de adenosina [Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principle and Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.235-252] tais como fludarabina, e cladribina.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "distúrbio da proliferação celular" se refere a um distúrbio causado por um defeito no sistema de transdução de sinal intracelular, ou no mecanismo de transdução de sinal de uma determinada proteína, e exemplos incluem os que causam câncer.

Entre os pró-fármacos da presente invenção representadas por fórmula (1), exemplos de compostos preferenciais são os seguintes.

Entre os pró-fármacos hidrossolúveis representadas por fórmula (1), os compostos representados por fórmula (2) ou (3) são preferenciais.

Nos compostos representado por fórmula (2), R<sup>1</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio, grupo metila ou grupo etila; e mais preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo metila; e de modo particular-

mente preferencial um átomo de hidrogênio.

X é preferencialmente um grupo carbonila ou grupo metileno, e é mais preferencialmente um grupo carbonila.

R<sup>2</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo metila.

5 R<sup>4</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo metila.

R<sup>3</sup> é preferencialmente um grupo C1-C3 alquila, e é mais preferencialmente um grupo metila ou grupo etila, e de modo particularmente preferencial um grupo metila.

10 Exemplos de combinações preferenciais de X, e R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> que constituem a porção de cadeia lateral solubilizante do composto representado por fórmula (2) são mostrados abaixo, mas a presente invenção não deve ser considerada como sendo limitada aos mesmos.

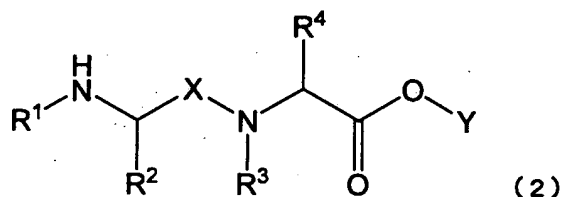


TABELA 1

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X
1	H	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
2	H	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
3	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
4	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	C=O
7	H	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
8	H	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
9	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
10	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H ou -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -

encialmente aqueles que compreendem cadeias laterais solubilizantes incluídas nos números de referência 1, 2, 3, e 4, e mais preferencialmente aqueles que compreendem cadeias laterais solubilizantes incluídas nos números de referência 1 e 2.

5 Se uma cadeia lateral solubilizante semelhante estiver presente, mesmo de Y-OH for um composto insolúvel, pode ser convertida em um composto tendo boa solubilidade em água. Por exemplo, uma pró-fármaco hidrossolúvel semelhante pode existir de modo estável por um longo período de tempo em uma solução em pH 4 ou menor; mas quando em pH 5 ou maior, e particularmente quando em condições fisiológicas de pH 7 a 8, a forma ativa derivada do grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário pode ser dissociada quantitativamente e rapidamente dentro de um curto período de tempo.

15 No composto representado por fórmula (3), R<sup>1</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio, grupo metila, ou grupo etila; e mais preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo metila; e de modo particularmente preferencial um átomo de hidrogênio.

Na equação (3), n é preferencialmente na faixa de 1 a 3, e é mais preferencialmente 1.

20 Quando n é 1, R<sup>5</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou -COOR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup> é um grupo C1-C3 alquil), e mais preferencialmente um átomo de hidrogênio, -COOCH<sub>3</sub>, ou -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Quando n é na faixa de 2 a 6, R<sup>5</sup> é preferencialmente um átomo de hidrogênio.

25 Exemplos de combinações preferenciais de n, R<sup>1</sup>, e R<sup>5</sup> que constituem a porção de cadeia lateral solubilizante de um composto semelhante representado por fórmula (3) são mostrados abaixo, mas a presente invenção não deve ser considerada como sendo limitada aos mesmos.

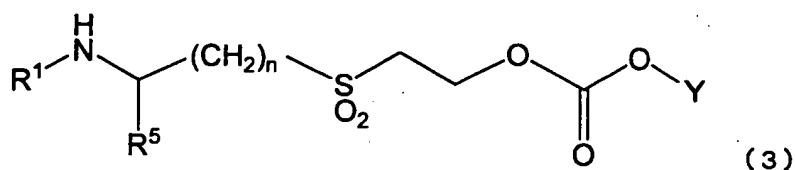


TABELA 2

	R <sup>1</sup>	N	R <sup>5</sup>
1	H	1	H
2	H	1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	H	1	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	-CH <sub>3</sub>	1	H
5	-CH <sub>3</sub>	1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	1	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	H
8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
9	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	H	2	H
11	H	2	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
12	H	2	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
13	-CH <sub>3</sub>	2	H
14	-CH <sub>3</sub>	2	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	-CH <sub>3</sub>	2	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
16	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	H
17	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
19	H	3	H
20	H	3	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
21	H	3	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	3	H
23	-CH <sub>3</sub>	3	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>3</sub>	3	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
25	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	H
26	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
27	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Na Tabela 2, exemplos de compostos de fórmula (3) que compreendem uma cadeia lateral solubilizante são preferencialmente aqueles dos números de referência 1, 2, 3, 4, 5, e 6, e mais preferencialmente aqueles dos números de referência 1, 3, e 4.

Se uma cadeia lateral solubilizante semelhante estiver presente, mesmo se Y-OH for um composto insolúvel, pode ser convertida em um composto tendo boa solubilidade em água. Por exemplo, a pró-fármaco hidrossolúvel pode existir de modo estável por um longo período de tempo em

uma solução em pH 4 ou menor; mas quando em pH 5 ou maior, e particularmente quando em condições fisiológicas de pH 7 a 8, a forma ativa derivada do grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário pode ser dissociada quantitativamente e rapidamente dentro de um curto período de tempo.

5 Na presente invenção, Y na fórmula (1) é um resíduo de um composto representado por Y-OH o qual tem um grupo oxidrila alcoólico.

O grupo oxidrila de Y-OH é preferencialmente um grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário. O Y-OH referido pode ser um composto insolúvel, mas mesmo se for insolúvel, apresentará boa solubilidade em água na fixação de um grupo supracitado. Além disso, a pró-fármaco hidrossolúvel pode existir de modo estável por um longo período de tempo em uma solução em pH 4 ou menor; mas quando em pH 5 ou maior, e particularmente quando em condições fisiológicas de pH 7 a 8, a forma ativa (Y-O-) derivada do grupo oxidrila alcoólico pode ser dissociada quantitativamente e rapidamente dentro de um curto período de tempo.

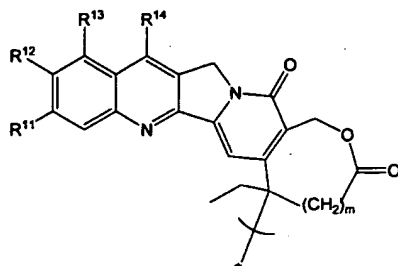
Y-OH incluído na fórmula supracitada da presente invenção que pode ser fixado com um grupo solubilizante não é particularmente limitado na medida que seja um composto compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, preferencialmente um grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário, e mais preferencialmente um grupo oxidrila alcoólico terciário.

Exemplos de semelhantes compostos são preferencialmente camptotecinas, taxanos, e nucleotídeos anticancerígenos.

### CAMPTOTECINAS

Aqui, neste requerimento de patente, exemplos de grupos derivados de camptotecinas incluem os grupos representados por Y mostrados abaixo.

O Y supracitado é um grupo representado por fórmula (4):



(4)

em que,

\* indica um sítio de ligação;

m é 0 ou 1;

5 R<sup>11</sup> representa um átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, ou grupo C1-C6 alquila;

R<sup>12</sup> representa um átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1-C6 alquila, ou grupo oxidrila;

R<sup>13</sup> representa um átomo de hidrogênio, grupo amino, grupo nitro, ou grupo (dimetilamino)metila;

10 R<sup>14</sup> representa um átomo de hidrogênio, grupo C1-C6 alquila, grupo (4-metilpiperazinil)metila, ou grupo (*terc*-butoxiimino)metila; e

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup>, e R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup>, respectivamente, podem ser encadeados uns aos outros para formar um anel de 5 ou 6 membros, em que o anel de 5 ou 6 membros pode compreender 1 a 2 heteroátomos, e pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo A descrito abaixo, em que os substituintes do referido Grupo A podem compreender adicionalmente 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

20 Grupo A: um grupo C1-C10 alquila, grupo amino, grupo mono-C1-C8 alquilamino, grupo di-C1-C8 alquilamino, grupo C1-C8 alcóxi, grupo C1-C8 alquiltio, e grupo representado por X= (em que X representa um átomo de oxigênio ou átomo de enxofre);

25 Grupo B: um grupo C1-C6 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C6 alquilamino, grupo di-C1-C6 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C6 alcóxi, átomo de halogênio, um grupo amino, grupo mono-C1-C6 alquilamino, e grupo di-C1-C6 alquilamino).

30 No grupo representado por fórmula (4), a estereoquímica do carbono, ao qual o átomo de oxigênio derivado do grupo oxidrila alcoólico liga, preferencialmente tem configuração S.

Aqui, neste requerimento de patente, uma modalidade preferencial dos compostos representado por fórmula (4) inclui compostos nos quais

$R^{11}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio,  $R^{12}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo oxidrila,  $R^{13}$  representa um átomo de hidrogênio ou grupo (dimetilamino)metila, e  $R^{14}$  representa um átomo de hidrogênio ou grupo etila.

5 Exemplos de compostos representado por fórmula (4) incluem os seguintes compostos:

4(S)-etila-4-hidróxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona(camptotecina);

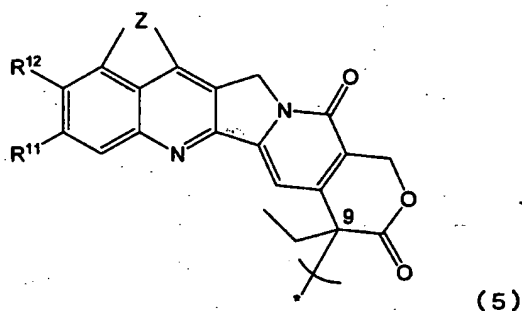
9-aminocamptotecina;

10 9-nitrocampotecina;

5(R)-etila-9,10-difluór-1,4,5,13-tetraidro-5-hidróxi-3H,15H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,15-diona (BN-80915); e

7-etila-10-hidróxicampotecina (SN-38).

15 Outra modalidade preferencial dos compostos representado por fórmula (4) inclui compostos nos quais o Y supracitado é representado pela fórmula genérica (5):



em que,

\* indica um sítio de ligação;

20  $R^{11}$  e  $R^{12}$  têm o mesmo significado que  $R^{11}$  e  $R^{12}$  definidos na fórmula (4), respectivamente; e

Z representa  $-NH-C(=X)-N(R^{21})-$  ou  $-N=C(R^{22})-N(R^{21})-$ .

Aqui, neste requerimento de patente,

25  $R^{21}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C10 alquila que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

Grupo B: um grupo C1-C6 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halo-

gênio, grupo amino, grupo mono-C1-C6 alquilamino, grupo di-C1-C6 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo e um anel arilaa (o qual pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C6 alcóxi, átomo de halogênio, um grupo amino, grupo mono-C1-C6 alquilamino, e grupo di-C1-C6 alquilamino );

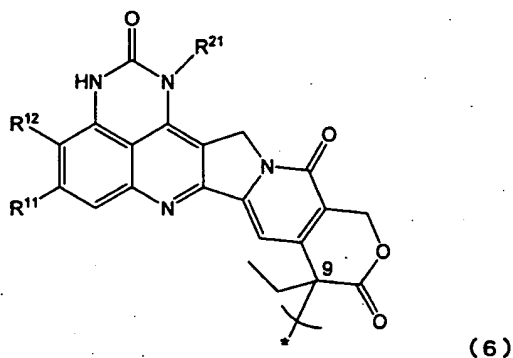
$R^{22}$  representa um átomo de hidrogênio, grupo amino, ou um grupo C1-C6 alquila que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo C1-C6 alcóxi que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo C1-C6 alquiltio que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo mono-C1-C6 alquilamino que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, ou um grupo di-C1-C6 alquilamino que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo:

Grupo C: um grupo C1-C6 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, um grupo mono-C1-C6 alquilamino, um grupo di-C1-C6 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C6 alcóxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C6 alquilamino, e grupo di-C1-C6 alquilamino ); e,

X representa um átomo de oxigênio ou átomo de enxofre.

Além disso, exemplos preferenciais de compostos nos quais Y é representado por fórmula (5) são compostos que compreendem Y representado por fórmula (6), (7), ou (8).

O Y supracitado é uma pró-fármaco hidrossolúvel representado por - fórmula (6) abaixo.



$R^{11}$ ,  $R^{12}$ , e  $R^{21}$  são definidos como nas fórmulas (4) e (5).

Na fórmula (6),  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são preferencialmente átomos de hidrogênio.

5  $R^{21}$  [e preferencialmente um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C8 alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D mostrado abaixo:

Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C3 alquilamino, grupo di-C1-C3 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode  
10 compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C3 alcóxi, e átomo de halogênio).

$R^{21}$  é mais preferencialmente um grupo C1-C8 alquila, grupo fenila-C1-C8 alquila, grupo heterocíclico-C1-C8 alquila, grupo alcoxifenol C1-  
15 C8 alquila, ou grupo fenila C1-C8 alquila halogenado.

$R^{21}$  e ainda mais preferencialmente um grupo metila, grupo etila, grupo *n*-propila, grupo 1-metiletila, grupo *n*-butila, grupo 1,1-dimetiletila, grupo 2-metilapropila, grupo 2,2-dimetilapropila, grupo *n*-pentila, grupo 3-metilabutila, grupo 2-*n*-hexila, grupo 3,3-dimetilabutila, grupo *n*-heptila, grupo  
20 *n*-octila, grupo benzila, grupo fenetila, grupo 2-(dimetilamino)etila, grupo 2-(4-morfolino)etila, grupo 3-(dimetilamino)propila, grupo 2-(piridin-2-il)etila, grupo 2-(piridin-3-il)etila, grupo 2-(4-metoxifenil)etila, grupo 2-(4-clorofenil)etila, grupo 2-(4-fluorofenil)etila, ou grupo 3-fenilapropila.

Exemplos de semelhantes compostos representados por fórmula  
25 (6) incluem aqueles nos quais Y representa um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo no mínimo um grupo hidroxila alcoólico (por exemplo

na posição 9), em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

- (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 5 (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino  
[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- (9S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino
- 10 [1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- d) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-2-il)etil]-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino
- 15 [1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- f) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano[3",4":6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 20 h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-3-il)etil]-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- i) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 25 j) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano[3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- k) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 30 l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indo -

lizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

- m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 5 n) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 10 p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- q) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 15 r) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- s) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona; e
- 20 t) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona.

Entre estes, os seguintes compostos são mais preferenciais:

- a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 25 b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 30 d) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

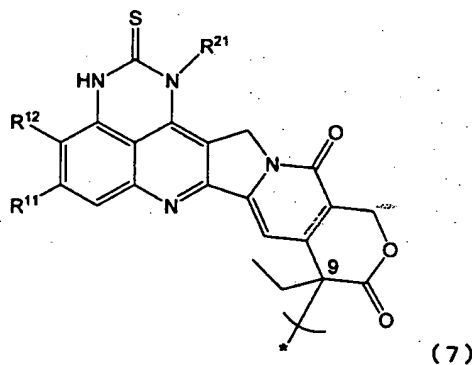
f) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

g) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

h) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona; e

i) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona.

O Y supracitado é um composto representado por fórmula (7) abaixo.



$R^{11}$ ,  $R^{12}$ , e  $R^{21}$  são definidos como nas fórmulas (4) e (5).

Na fórmula (7),  $R^{11}$ , e  $R^{12}$  são preferencialmente átomos de hidrogênio.

$R^{21}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C8 alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D listado abaixo:

Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C3 alquilamino, grupo di-C1-C3 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode

compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C3 alcóxi, e átomo de halogênio).

$R^{21}$  é mais preferencialmente um grupo fenila ou grupo C1-C6 alquila, e ainda mais preferencialmente um grupo fenila, grupo 3-metilabutila, ou grupo *n*-pentila .

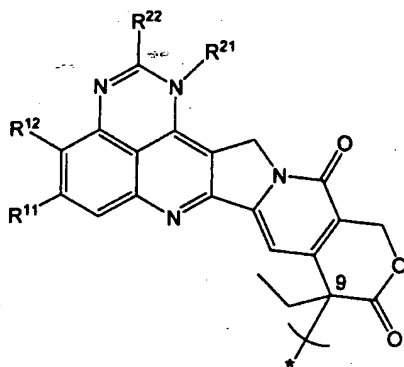
Exemplos de semelhantes compostos representados por fórmula (7) incluem aqueles nos quais Y representa um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo no mínimo um grupo oxidrila alcoólico (por exemplo na posição 9), no qual o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

a) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona; e

c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona.

Os compostos nos quais Y é representado por fórmula (8) são conforme descrito abaixo.



(8)

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{21}$ , e  $R^{22}$  têm o mesmo significado que  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{21}$ , e  $R^{22}$ , respectivamente, de fórmulas (4) e (5).

Na fórmula (8),

(i)  $R^{11}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio.

(ii)  $R^{12}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C3 alquila, e é mais preferencialmente um átomo de hidrogênio ou grupo

metila.

(iii)  $R^{21}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C8 alquila que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo:

5 Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C3 alquilamino, grupo di-C1-C3 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C3 alcóxi, e átomo de halogênio).

10 (iv)  $R^{21}$  é mais preferencialmente um grupo metila, grupo etila, *n*-propila, grupo 1-metiletila, grupo *n*-butila, grupo 1,1-dimetiletila, grupo 2-metilapropila, grupo 2,2-dimetilapropila, grupo *n*-pentila, grupo 3-metilabutila, grupo 2-*n*-hexila, grupo 3,3-dimetilabutila, grupo *n*-heptila, grupo *n*-octila, grupo benzila, grupo fenetila, grupo 2-(dimetilamino)etila, grupo 2-(4-morfolino)etila, grupo 3-(dimetilamino)propila, grupo 2-(piridin-2-il)etila, grupo 2-(piridin-3-il)etila, grupo 2-(4-metoxifenil)etila, grupo 2-(4-clorofenil)etila, grupo 2-(4-fluorofenil)etila, ou grupo 3-fenilapropila .

15

(v)  $R^{22}$  é preferencialmente um átomo de hidrogênio, grupo amino, grupo C1-C6 alquila, grupo C1-C6 alcóxi, um grupo C1-C6 alquiltio que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo mono-C1-C6 alquilamino que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, ou um grupo di-C1-C6 alquila amino que pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo:

20

25 Grupo D: um grupo C1-C3 alcóxi, grupo hidróxi, átomo de halogênio, grupo amino, grupo mono-C1-C3 alquilamino, grupo di-C1-C3 alquilamino, grupo C3-C7 cicloalquila, heterociclo, e anel arilaa (o qual pode compreender 1 a 3 substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, grupo C1-C3 alcóxi, e átomo de halogênio).

30 (vi)  $R^{22}$  é mais preferencialmente um átomo de hidrogênio, grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo hidroximetila, grupo aminometila, grupo (metilamino)metila, grupo (dimetilamino)metila, grupo clorometila, gru-

po trifluorometila, grupo fenila, grupo 2-piridila, grupo metóxi, grupo etóxi, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo metilamino, grupo butilamino, ou grupo dimetilamino.

5 Com respeito aos (i) a (vi) mencionados acima, modalidade preferenciais podem ser combinadas aleatoriamente. Exemplos de combinações são (i), (ii), (iii), e (v); (i), (ii), (iii), e (vi); (i), (ii), (iv), e (v); e (i), (ii), (iv), e (vi).

10 Exemplos de semelhantes compostos representados por fórmula (8) incluem aqueles nos quais Y representa um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo no mínimo um grupo hidroxila alcoólico (por exemplo na posição 9), no qual o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

- a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 15 b) cloridrato de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 20 d) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- f) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 25 g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinaoline-10,13(9H,15H)-diona;
- h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 30 i) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- j) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano

[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

k) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

5 l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-metila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

10 n) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

15 q) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

r) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

20 s) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

t) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidróxi-2-metila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

25 u) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

v) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

30 w) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-metóxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

x) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

- y) (9RS)-9-etila-9-hidróxi-4-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- z) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-hidroxietil)-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 5 aa) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-hidroxietil)-2-metila-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- bb) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 10 cc) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- dd) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-2-propila-1H,12H-pirano [3", 4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- ee) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-pentila-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 15 ff) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 20 gg) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- hh) (9S)-2-clorometila-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 25 ii) (9S)-2-aminometila-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano [3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- jj) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-2-trifluorometila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13 (9H, 15H)-diona;
- 30 kk) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-2-metilatio-1H,12H-

pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

5 ll) (9S)-9-etila-2-etilatio-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

mm) cloridrato de (9S)-2-(dimetilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e

10 nn) cloridrato de (9S)-2-(butilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona .

Entre as camptotecinas indicadas acima, exemplos particularmente preferenciais são os seguintes compostos:

15 4(S)-etila-4-hidróxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona(camptotecina);

5(R)-etila-9,10-diflúor-1,4,5,13-tetraidro-5-hidróxi-3H,15H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,15-diona (BN-80915);

o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

20 bb) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-metila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e

25 ee) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona.

Entre os pró-fármacos hidrossolúveis da presente invenção, exemplos de compostos que são derivados de camptotecinas incluem os seguintes:

30 (a) (9S)-9-etila-9-[[metila-(2-metilamino-etil)-amino]-acetóxi]-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(b) (9S)-9-etila-9-(glicila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pira -

no[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(c) (9S)-9-[(2-amino-etil)-metila-amino]-acetóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(d) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(e) (9S)-9-[2-(2-aminoetanossulfonil)etoxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(f) éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (aminoacetila-metila-amino)-acético;

(g) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-metoxicarbonil)etanossulfonil] etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(h) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-etoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

(i) (9S)-9-etila-9-(N-metilalanila-N-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e

(j) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-N-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona.

Os pró-fármacos hidrossolúveis da presente invenção são preferencialmente os compostos de (b), (d), (e), e (h), e mais preferencialmente compostos de (b) e (e).

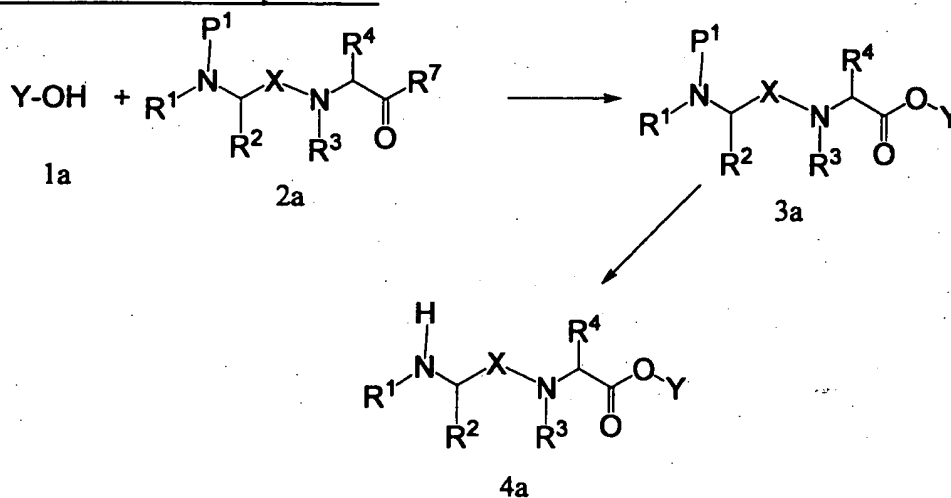
### 30 MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

Os compostos representados por fórmula (1) usados na presente invenção podem ser produzidos usando os seguintes métodos, mas os

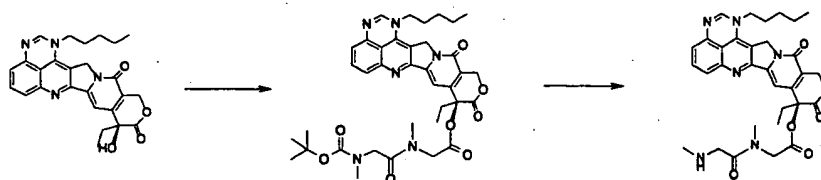
métodos para produzir os compostos desta invenção não devem ser considerados como sendo limitados aos mesmos. Embora os pró-fármacos hidrossolúveis desta invenção sejam todos novos compostos, podem ser produzidos por meio de métodos químicos de conhecimento geral usando matérias-primas disponíveis comercialmente, ou as sintetizadas por métodos padrão, conforme necessário.

Nos métodos de produção seguintes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $R^7$ , e  $R^8$  têm o mesmo significado que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $R^7$ , e  $R^8$ , respectivamente, conforme definido nas fórmulas (2), (3), e (9).  $P^1$  representa um grupo de proteção amino,  $P^2$  representa um resíduo de um reagente carbonilante, e Hal representa um átomo de halogênio (isto é, um átomo de cloro, átomo de bromo, ou átomo de iodo).

#### PROCESSO DE REAÇÃO 1-1



#### 15 PROCESSO DE REAÇÃO 1-2



#### PROCESSO DE REAÇÃO 1

Os Processos de Reação 1-1 e 1-2 apresentam um exemplo da produção de um pró-fármaco hidrossolúvel compreendendo um grupo amino terciário em sua cadeia lateral solubilizante.

O pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fórmula (2) pode ser obtida facilmente, por exemplo, por acilação de um grupo hidroxila se-

cundário ou terciário presente em Y-OH.

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 3A

Conforme indicado no Processo de Reação 1-1, éster (3a) pode ser obtido reagindo um álcool secundário ou terciário (1a) com um composto adequado (2a) em um solvente apropriado, na presença de um agente de ligação. Exemplos do composto 2a incluem um ácido carboxílico ( $R^7=OH$ ), um carboxilato ( $R^7=OR^8$ ), e um composto de halogeneto de acila ( $R^7 =$  átomo de halogênio: átomo de cloro ou semelhante), com ácido carboxílico sendo o preferencial.

Y-OH pode ser obtido comercialmente ou por métodos conhecidos (patente internacional No. WO 03/045952, patente internacional No. WO 03/043631 etc.).

Quando o composto (2a) é um dipeptídeo ( $X=CO$ ) ácido carboxílico, ou um derivado peptídico ( $X=CH_2$ ), o derivado aminoácido usado para preparar um composto (2a) semelhante está disponível comercialmente, ou pode ser preparado por métodos conhecidos descritos na literatura (por exemplo, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 762-766; J. Org. Chem, 1998, 5240; Tetrahedron Asymmetry, 1995, 1741; Tetrahedron Asymmetry, 1998, 4249). O ácido carboxílico pode ser convertido em um éster de carboxilato ( $R^7=OR^8$ ) ou um composto de halogeneto de acila ( $R^7 =$  átomo de halogênio) por métodos conhecidos.

Além disso, o derivado dipeptídico pode ser preparado por química de peptídeo padrão de conhecimento geral daqueles versados na técnica [vide, "The Practice of Peptide Synthesis" de M. Bodansky e A. Bodansky, 2nd edition, 1994 (Springer-Verlag)].

Exemplos de solventes usados na reação de ligação acima incluem cloreto de metileno, acetato de etila, tetraidrofurano, acetonitrila, clorofórmio, dioxano, e dimetilformamida.

Exemplos dos agentes de ligação incluem cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, BOP, HBTU, TNTU, PyBroP<sup>®</sup>, PyBOP<sup>®</sup>, TBTU, TSTU, e HOBt [vide, The Combinatorial Chemistry Catalog, Feb., 1997; Novabiochem., para reagentes de ligação

disponíveis comercialmente].

#### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 4A

Enquanto a preparação do composto 4a depende do tipo do ácido carboxílico correspondente, geralmente é preferencial um ácido carboxílico correspondente (2a) com um grupo amino protegido. A reação de ligação é seguida por remoção do grupo protetor do composto (3a), para dar o pró-fármaco hidrossolúvel representado pelo composto (4a).

O pró-fármaco hidrossolúvel obtido compreendendo um grupo de proteção amino é desprotegido, por exemplo, conforme mostrado no Processo 1-2.

A reação de ligação e seleção do grupo de proteção amino P<sup>1</sup> nos Processos 1-1 e 1-2 podem ser realizadas convenientemente usando métodos conhecidos (vide, "The Practice of Peptide Synthesis" de M. Bodansky e A. Bodansky, 2nd edition, 1994 (Springer-Verlag); "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Greene, 1999 (Wiley-Interscience)).

Exemplos de grupos de proteção amino incluem os seguintes:

#### TIPOS CARBAMATO

um grupo metiloxycarbonila, grupo 9-fluorenilametiloxycarbonila, grupo 9-(2-sulfo)fluorenilametiloxycarbonila, grupo 9-(2,7-dibromo)fluorenilametiloxycarbonila, grupo 4-metoxifeniloxycarbonila, grupo etiloxycarbonila, grupo 2,2,2-tricloroetiloxycarbonila, grupo 2-trimetilsilailetiloxycarbonila, grupo fenetiloxycarbonila, grupo 1-(1-adamantil)-1-metiletaloxycarbonila, grupo 2-cloroetiloxycarbonila, grupo 2-bromoetiloxycarbonila, grupo 2-iodoetiloxycarbonila, grupo 2,2-dicloroetiloxycarbonila, grupo 2,2-dibromoetiloxycarbonila, grupo 2,2,2-tricloroetiloxycarbonila, grupo 2,2,2-tribromoetiloxycarbonila, grupo 1,1-dimetila-2-cloroetiloxycarbonila, grupo 1,1-dimetila-2-bromoetiloxycarbonila, grupo 1,1-dimetila-2,2-dibromoetiloxycarbonila, grupo 1,1-dimetila-2,2,2-tricloroetiloxycarbonila, grupo 1-metila-1-(4-bifenilail)etiloxycarbonila, grupo 1-(3,5-di-t-butilafenil)-1-metiletaloxycarbonila, grupo 2-(2'-piridil)etiloxycarbonila, grupo 2-(4'-

piridil)etilaoxicarbonila, grupo 2-(*N,N*-d ciclohexilcarboxamida) etilaoxicarbonila, grupo *t*-butilaoxicarbonila, grupo 1-adamantilaoxicarbonila, grupo vinilaoxicarbonila, grupo allilaoxicarbonila, grupo 1-isopropilallilaoxicarbonila, grupo cinamilaoxicarbonila, grupo 4-nitrocinamilaoxicarbonila, grupo 8-quinolilaoxicarbonila, grupo piperidinilaoxicarbonila, grupo benzilaoxicarbonila, grupo *p*-metoxibenzilaoxicarbonila, grupo *p*-nitrobenzilaoxicarbonila, grupo *p*-clorobenzilaoxicarbonila, grupo *p*-bromobenzilaoxicarbonila, grupo *p*-cianobenzilaoxicarbonila, grupo *o*-nitrobenzilaoxicarbonila, grupo 2,4-diclorobenzilaoxicarbonila, grupo 4-metilsulfinilabenzilaoxicarbonila, grupo 9-antrilametilaoxicarbonila, grupo difenilametilaoxicarbonila, grupo 2-metilatioetilaoxicarbonila, grupo 2-metilsulfonietilaoxicarbonila, grupo 2-(*p*-toluenossulfonil)etilaoxicarbonila, grupo [2-(1,3-ditianil)]metilaoxicarbonila, grupo 4-metilatiofenilaoxicarbonila, grupo 2,4-dimetilatiofenilaoxicarbonila, grupo 2-fosfinoetilaoxicarbonila, grupo 2-trifenilafosfonioisopropilaoxicarbonila, grupo 1,1-dimetila-2-cianoetilaoxicarbonila, grupo *m*-cloro-*p*-acetilabenzilaoxicarbonila, grupo *p*-(diidroxiboril)benzilaoxicarbonila, grupo 5-benzisoxazolilametilaoxicarbonila, grupo 2-(trifluorometil)-6-cromonilametilaoxicarbonila, grupo *m*-nitrofenilaoxicarbonila, grupo 3,5-dimetoxibenzilaoxicarbonila, grupo 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzilaoxicarbonila, e grupo fenila(*o*-nitrofenil)metilaoxicarbonila;

#### TIPOS URÉIA

um grupo piperidinilcarbonila, grupo *p*-toluenossulfonilaminocarbonila, e grupo fenilaminotiocarbonila;

#### DIVERSOS

um grupo *t*-amilaoxicarbonila, grupo benzilatiocarbonila, grupo ciclobutilaoxicarbonila, grupo ciclopentilaoxicarbonila, grupo ciclohexilaoxicarbonila, grupo ciclopropilametilaoxicarbonila, grupo *p*-deciloxibenzilaoxicarbonila, grupo diisopropilametilaoxicarbonila, grupo 2,2-dimetoxicarbonilvinilaoxicarbonila, grupo *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamida)benzilaoxicarbonila, grupo 1,1-dimetila-3-(*N,N*-dimetilcarboxamida)propilaoxicarbonila, grupo 1,1-dimetilpropinilaoxicarbonila, grupo di(2-piridil)metilaoxicarbonila, grupo 2-furanilametilaoxicarbonila, grupo isoborni-

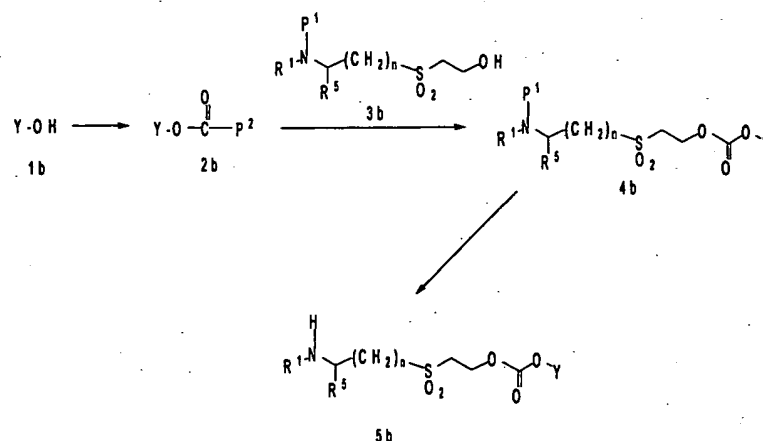
laoxicarbonila, grupo isobutilaoxicarbonila, grupo isonicotinilaoxicarbonila, grupo *p*-(*p*'-metoxifenilazo)benzilaoxicarbonila, grupo 1-metilaciclobutilaoxicarbonila, grupo 1-metilaciclohexilaoxicarbonila, grupo 1-metila-1-ciclopropilametilaoxicarbonila, grupo 1-metila-1-(3,5-dimetoxifenil)etilaoxicarbonila, grupo 1-metila-1-(*p*-fenilazofenil)etilaoxicarbonila, grupo 1-metila-1-feniletilaoxicarbonila, grupo 1-metila-1-(4-píridil)etilaoxicarbonila, grupo *p*-(fenilazo)benzilaoxicarbonila, grupo 2,4,6-tri-*t*-butilafenilaoxicarbonila, grupo 4-(trimetilaamônio)benzilaoxicarbonila, e grupo 2,4,6-trimetilabenzilaoxicarbonila; e

#### 10 TIPOS AMIDA

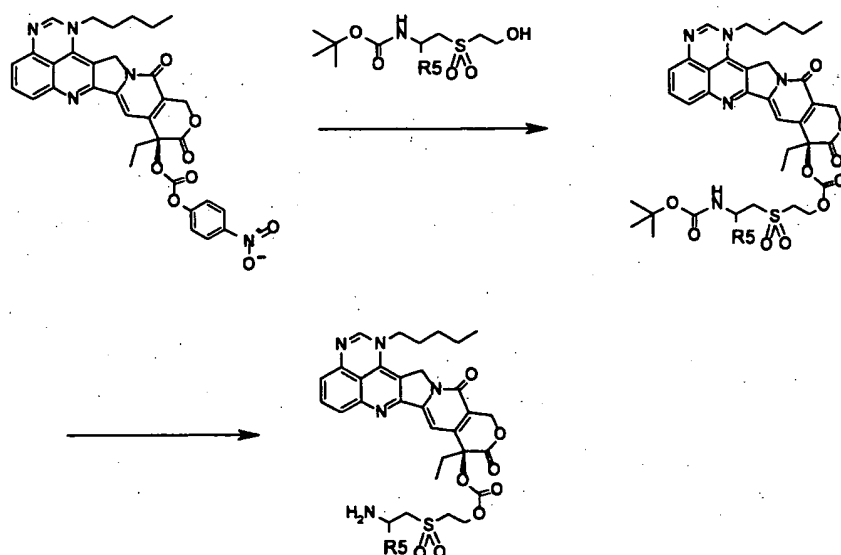
um grupo formila, grupo acetila, grupo cloroacetila, grupo tricloroacetila, grupo trifluoroacetila, grupo fenilacetila, grupo 3-fenilpropionila, grupo picolinoila, grupo benzoila, grupo *p*-fenilbenzoila, grupo *o*-nitrofenilacetila, grupo *o*-nitrofenoxiacetila, grupo acetoacetila, grupo (*N*-ditiobenzilaoxicarbonilamino)acetila, grupo 3-(*p*-hidroxifenil)propionila, grupo 3-(*o*-nitrofenil)propionila, grupo 2-metila-2-(*o*-nitrofenóxi)propionila, grupo 2-metila-2-(*o*-fenilazofenóxi)propionila, grupo 4-clorobutirila, grupo 3-metila-3-nitrobutirila, grupo *o*-nitrocinamoila, grupo *o*-nitrobenzoila, e grupo *o*-(benzoiloximetil)benzoila.

20 Remoção do grupo de proteção amino depois de uma reação de ligação pode ser realizada por métodos de conhecimento geral daqueles versados na técnica, tal como reagindo ácido trifluoracético para a remoção de um grupo Boc, piperidina para um grupo Fmoc, e fluoreto de tetrabutila-  
mônio para grupos 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila (Teoc), trimetilsililetila e  
25 *terc*-butildimetilsilaila, e realizando hidrogenação catalítica para um grupo Cbz.

#### PROCESSO DE REAÇÃO 2-1



### PROCESSO DE REAÇÃO 2-2



### PROCESSO DE REAÇÃO 2

- 5 Os Processos de Reação 2-1 e 2-2 apresentam um exemplo do método para produzir pró-fármacos hidrossolúveis cuja cadeia lateral solubilizante compreende um grupo sulfonila.

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2B

- 10 Primeiro, álcool (1b) é carbonilado para produzir o composto (2b). Carbonilação do grupo hidroxila é realizada reagindo álcool (1b) com um agente carbonilante apropriado em um solvente apropriado.

Exemplos de um solvente que podem ser usados incluem cloreto de metileno, acetato de etila, tetraidrofurano, acetonitrila, clorofórmio, dioxano, e dimetilformamida.

- 15 Exemplos de um agente carbonilante que podem ser usados incluem cloroformato de *p*-nitrofenila, carbonildiimidazol, e fosgenes.

Geralmente, a reação pode ser realizada em  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , por 1 a 24 horas.

#### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 3B

- 5 O composto 3b compreendendo uma cadeia lateral solubilizante pode ser preparado por um método conhecido (Tetrahedron (1999), 55: 6623-6634).

Proteção do grupo amino em álcool (3b) pode ser realizada convenientemente usando métodos conhecidos (vide, The Practice of Peptide Synthesis, M. Bodansky, e A. Bodansky/ 2nd edition, 1994 (Springer-Verlag)).

#### 10 PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 4B

Em seguida, álcool (3b) compreendendo um grupo amino protegido correspondente pode ser reagido com o composto carbonilado (2b) na presença de um solvente apropriado para dar um carbonato protegido com grupo amino (4b).

- 15 Exemplos de um solvente que podem ser usados incluem cloreto de metileno, acetato de etila, tetraidrofurano, acetonitrila, clorofórmio, dioxano, e dimetilformamida.

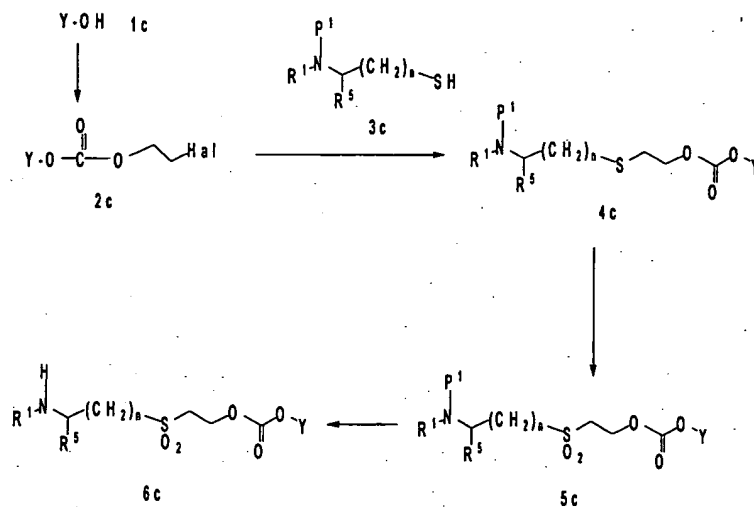
Geralmente, a reação pode ser realizada em  $15^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , por 2 a 48 horas.

#### 20 PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 5B

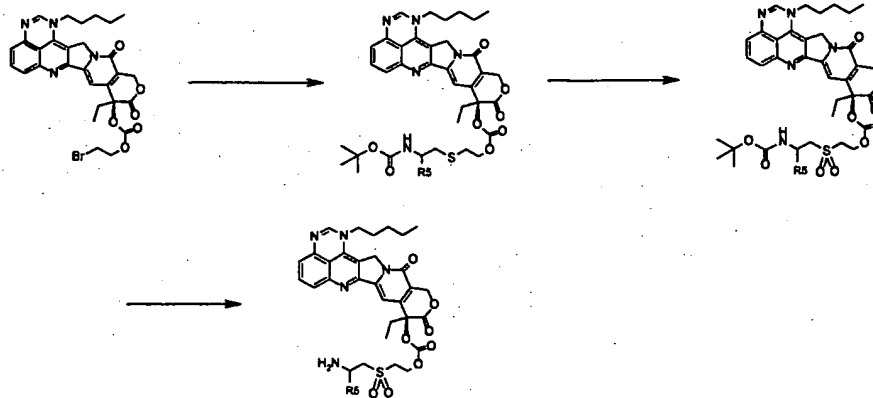
- Removendo o grupo de proteção amino do carbonato (4b) por métodos conhecidos, pode ser obtido o composto (5b). A remoção do grupo de proteção amino pode ser realizada usando métodos conhecidos, conforme mostrado na Reação 1. Exemplos incluem reagir ácido trifluoracético para a remoção de um grupo Boc, piperidina para um grupo Fmoc, e fluoreto de tetrabutilamônio para grupos 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila (Teoc), trimetilasiletil e *tert*-butildimetilsilila, e realizar hidrogenação catalítica para um grupo Cbz.

A Reação 2-2 apresenta um exemplo específico de semelhantes.

#### 30 PROCESSO DE REAÇÃO 3-1



### PROCESSO DE REAÇÃO 3-2



### <PROCESSO DE REAÇÃO 3>

- 5 Os processos de reação 3-1 e 3-2 apresentam outro exemplo de métodos para produzir pró-fármacos hidrossolúveis cuja cadeia lateral solubilizante compreende um grupo sulfonila.

#### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2C

- 10 Primeiro, um etila carbonato 2-halogenado (2c) é preparado a partir de um álcool (1c).

Conversão do grupo hidroxila de álcool (1c) em um etila carbonato 2-halogenado (2) pode ser realizada por reação com um cloroformato disponível comercialmente em um solvente apropriado.

- 15 Exemplos de um solvente que podem ser usados incluem cloreto de metileno, acetato de etila, tetraidrofurano, acetonitrila, cloróformio, dioxano, e dimetilformamida.

Geralmente, a reação pode ser realizada em  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , por 1

a 24 horas.

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 3C

Composto tiol 3c compreendendo uma cadeia lateral solubilizante pode ser preparado a partir de um produto disponível comercialmente, ou  
5 pode ser preparado por métodos conhecidos (Tetrahedron, 1999, 55, 6623-6634; e J. Org. Chem. 1995, 60, 8105-8109).

Proteção do grupo amino em composto tiol (3c) pode ser realizada convenientemente usando métodos conhecidos (vide, The Practice of Peptide Synthesis, M. Bodansky, e A. Bodansky/2nd edition, 1994 (Springer-  
10 Verlag)).

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 4C

Em seguida, carbonato protegido com grupo amino (4c) pode ser obtido reagindo o composto tiol protegido com grupo amino correspondente (3c) com etila carbonato 2-halogenado (2c) em um solvente apropriado, sob  
15 a presença de uma base.

Exemplos de um solvente que podem ser usados incluem cloreto de metileno, acetato de etila, tetraidrofurano, acetonitrila, clorofórmio, dioxano, dimetilformamida, metanol, e etanol.

Exemplos de uma base que podem ser usados incluem trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, e carbonato de sódio.  
20

Geralmente, a reação pode ser realizada em 15°C a 100°C, por 1 a 24 horas.

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 5C

Além disso, o composto 5c pode ser obtido usando métodos conhecidos reagindo o composto 4c com um reagente peroxidizante.  
25

Exemplos de um reagente peroxidizante que podem ser usados incluem oxona, peróxido de hidrogênio, e ácido *m*-cloroperbenzóico.

Geralmente, a reação pode ser realizada em -10°C a 100°C, por 1 a 24 horas.

### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 6C

O composto (6c) pode ser obtido removendo o grupo protetor amino do composto 5c usando métodos conhecidos. A remoção do grupo de  
30

proteção amino pode ser realizada usando métodos conhecidos, como na Reação 1. Exemplos incluem reagir ácido trifluoracético para a remoção de um grupo Boc, piperidina para um grupo Fmoc, e fluoreto de tetrabutilamônio para grupos 2-(trimetilasilil)etoxycarbonila (Teoc), trimetilasililetila e *tert*-butildimetilasilila, e realizar hidrogenação catalítica para um grupo Cbz.

A Reação 3-2 apresenta um exemplo específico de semelhantes.

O acima ilustra um exemplo dos métodos para produzir os pró-fármacos hidrossolúveis da presente invenção. O isolamento e purificação dos compostos de interesse indicados nas Reações 1 a 3 podem ser realizados aplicando operações químicas padrão, tais como extração, concentração, remoção de solvente, cristalização, filtração, recristalização, e várias cromatografias.

Os pró-fármacos hidrossolúveis representados por fórmulas (1) a (8) usadas na presente invenção, e sais, hidratos, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, incluem todos os estereoisômeros dos pró-fármacos hidrossolúveis mencionados acima (por exemplo, enantiômeros, e diastereômeros incluindo isômeros geométricos *cis* e *trans*), racematos dos isômeros, e outras misturas. Os pró-fármacos hidrossolúveis da presente invenção representadas por fórmulas (1) a (8) incluem estereoisômeros, em particular.

Pró-fármacos hidrossolúveis representados por fórmulas (1) a (8) usadas na presente invenção, e sais, hidratos, ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, podem existir em diferentes formas tautoméricas, tais como as formas *ceto* e *enol*, e as formas *imina* e *enamina*, ou como misturas de ambas. Tautômeros existem como misturas de uma série tautomérica em solução. Em forma sólida, geralmente um dos tautômeros predomina. A presente invenção inclui todos os tautômeros dos compostos desta invenção, incluindo casos onde somente é descrito um dos tautômeros

Além disso, a presente invenção inclui atropisômeros desta invenção. Atropisômeros se referem a pró-fármacos hidrossolúveis representados por fórmulas (1) a (8) que podem ser decompostas em isômeros com

rotação restrita.

Estes isômeros podem ser isolados por métodos padrão com base em suas diferenças nas propriedades fisicoquímicas. Por exemplo, compostos racêmicos podem ser decompostos em isômeros estericamente puros por métodos de decomposição ótica padrão, tais como decomposição 5 ótica por derivação para sais diastereoméricos usando um ácido oticamente ativo tal como ácido tartárico. Misturas diastereoméricas podem ser decompostas usando cristalização fracionária, e várias técnicas cromatográficas (por exemplo, cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna, e 10 cromatografia gasosa).

Quando os compostos usados na presente invenção podem ser obtidos na forma livre, podem ser formados em sais, ou convertidos para hidratos ou solvatos dos mesmos, por métodos padrão.

Alternativamente, quando os compostos usados na presente invenção são obtidos como sais, hidratos, ou solvatos, estes compostos podem ser convertidos para sua forma livre por métodos padrão. Além disso, quando os compostos usados na presente invenção podem ser obtido como 15 sais, hidratos, ou solventes dos compostos, o peso destes compostos pode ser convertido para um peso de forma livre (subtraindo o peso responsável pela porção de sal, água, ou solvente do peso dos sais, hidratos ou solventes) e deste modo determinando a quantidade de ingrediente ativo na formulação e a quantidade para administração. 20

Os pró-fármacos hidrossolúveis representados pelas fórmulas (1) a (8) usadas na presente invenção, e seus sais, hidratos, e solvatos farmacologicamente aceitáveis apresentam boa solubilidade em água, e como 25 são rapidamente convertidas na forma ativa por conversão química, as diferenças interespecíes ou individuais são pequenas.

Em particular, a presente invenção é muito útil quando aplicada a agentes farmacêuticos insolúveis que compreendem um grupo hidroxila alcoólico, ou preferencialmente um grupo hidroxila alcoólico secundário ou terciário. 30

Por exemplo, os pró-fármacos hidrossolúveis da presente inven-

ção podem solubilizar facilmente compostos insolúveis que são usados como agentes preventivos ou terapêuticos para distúrbios da proliferação celular, tais como camptotecinas, taxanos, e nucleotídeos anticancerígenos. Portanto, composições farmacêuticas compreendendo pró-fármacos hidrossolúveis representados pelas fórmulas (1) a (8) da presente invenção, ou sais, hidratos, ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis derivados destes compostos insolúveis, como ingredientes ativos são agentes preventivos ou terapêuticos adequados para distúrbios da proliferação celular.

Um exemplo do distúrbio da proliferação celular supracitado é câncer. Exemplos de cânceres incluem câncer colorretal, câncer pulmonar, câncer de mama, câncer gástrico, câncer cervical uterino, câncer de bexiga bem como câncer pancreático, câncer ovariano, câncer hepático, e semelhantes.

Além disso, a presente invenção se refere a métodos preventivos ou terapêuticos para distúrbios da proliferação celular. A presente invenção também se refere a métodos compreendendo a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de alguns pró-fármacos hidrossolúveis representados por quaisquer das fórmulas (1) a (8), ou um sal farmacêuticamente aceitável, hidrato, ou solvato das mesmas, a pacientes que necessitem de semelhante prevenção ou tratamento. Estes métodos são particularmente úteis para tratar distúrbios da proliferação celular incluindo cânceres e tumores sólidos, tais como câncer colorretal, câncer pulmonar, câncer de mama, câncer gástrico, câncer cervical uterino, câncer de bexiga, câncer pancreático, câncer ovariano e câncer hepático, e semelhantes.

Ao usar uma composição farmacêutica da presente invenção como um agente terapêutico ou agente preventivo para um distúrbio da proliferação celular, tal como câncer pancreático, câncer ovariano ou câncer hepático, o método de administração preferencialmente inclui administração parenteral (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), administração local (infusão por gotejamento), e inalação (spray oral ou nasal). O modo de administração preferencialmente inclui, por exemplo, soluções e suspensões orais aquosas, e soluções parenterais carregadas para um recipiente apro-

priado que é adequado para administração em doses de pequenas quantidades. Além disso, o modo de administração pode ser ajustado a vários métodos de administração, incluindo os que envolvem liberação controlada de formulações, tais como transplantação subcutânea.

5 As composições farmacêuticas da presente invenção são preferencialmente usadas como formulações líquidas aquosas. Mais especificamente, as formulações líquidas aquosas desta invenção compreendem os pró-fármacos hidrossolúveis representados pelas fórmulas (1) a (8), e sais, hidratos, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10 Soluções aquosas que podem ser usadas incluem tampão de fosfato, salina fisiológica, e várias outras soluções de infusão.

O pH da solução aquosa é preferencialmente 4 ou menos, mais preferencialmente 3 ou menos, e ainda mais preferencialmente na faixa de 2 a 3, e em semelhante pH, os pró-fármacos hidrossolúveis representados pelas fórmulas (1) a (8), e seus sais, hidratos, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem existir de modo estável em solução por longos períodos de tempo. Por outro lado, preferencialmente em pH 5 ou maior, ou mais preferencialmente em condições fisiológicas de pH 7 a 8, formas ativas derivadas de grupos hidroxila alcoólicos podem ser dissociadas rapidamente e quantitativamente em um curto período de tempo.

20 Portanto, por exemplo, quando uma formulação líquida aquosa que é particularmente eficaz quando usada em sua forma injetável é administrada em um valor de pH de preferencialmente 4 ou menos, mais preferencialmente 3 ou menos, e ainda mais preferencialmente na faixa de 2 a 3, sua forma ativa pode ser dissociada rapidamente no sangue.

25 A formulação de solução aquosa é produzida por um método de conhecimento geral usando aditivos tais como estabilizantes, agentes flavorizantes, e diluentes.

Exemplos de estabilizantes incluem ésteres de ácido paraoxi-  
30 benzóico tais como metila parabeno, e propila parabeno; álcoois tais como clorobutanol, álcool benzílico, e álcool feniletílico; cloreto de benzalcônio; fenóis tais como fenol e cresol; timerosal; ácido deidroacético; e ácido sórbi-

co.

Exemplos de agentes flavorizantes incluem os agentes adoçantes usados comumente, agentes ácidos, e flavorizantes.

5 Além disso, exemplos de solventes que podem ser usados para produzir agentes líquidos incluem etanol, fenol, clorocresol, água purificada, e água destilada.

Exemplos de tensoativos ou emulsificantes incluem polissorbato 80, polióxila 40 estearato, e laurmacrogol.

10 Ao usar uma composição farmacêutica da presente invenção como um agente terapêutico ou agente preventivo para um distúrbio da proliferação celular, tal como câncer pancreático, câncer ovariano ou câncer hepático, as quantidades dos pró-fármacos hidrossolúveis representados por fórmulas (1) a (8), ou seus sais, hidratos, ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis que são usadas, diferirão dependendo dos sintomas do paciente,  
15 da idade, do peso corporal, do estado de saúde relativo, da presença de outros agentes administrados, do método de administração, e semelhantes.

Por exemplo, o ingrediente ativo (pró-fármaco hidrossolúvel) pode ser liberado para um paciente (animal de sangue quente, especialmente ser humano), em uma dose eficaz; por exemplo, uma dose diária de preferencialmente 0,001 a 1000 mg por kg de peso corporal, e ainda mais preferencialmente 0,01 a 10 mg por kg de peso corporal, no caso de um agente parenteral. Este é convenientemente administrado uma vez ao dia ou em  
20 várias porções durante todo o dia, ou alternativamente, uma vez em dois a 60 dias, ou preferencialmente uma vez em cinco a 25 dias, dependendo dos  
25 sintomas.

Não há limitações sobre a concentração dos pró-fármacos hidrossolúveis representados por fórmulas (1) a (8), ou seus sais, hidratos, ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis na solução aquosa, a qual difere dependendo da extensão e do tipo da doença, mas geralmente está em uma  
30 faixa preferencial de 1  $\mu\text{M}$  a 500  $\mu\text{M}$ .

Todas as referências da técnica anterior citadas aqui, neste requerimento de patente, são incorporadas aqui, a este requerimento de pa-

tente, por meio de referência.

### EXEMPLOS

5 Nas partes que se seguem, uma modalidade da presente invenção é especificamente ilustrada com referência aos exemplos, mas não deve ser considerada como sendo limitada aos mesmos.

Foi realizada análise RMN usando JEOL JNM-EX270 (270 MHz), JNMGSX400 (400 MHz), ou JNM-A500 (500MHz). Dados de RMN foram reportados em ppm (partes por milhão) e providos de remissões ao sinal de lock de deutério do solvente da amostra.

10 Os dados espectrais de massa foram obtidos usando JEOL JMS-DX303, ou JMS-SX/SX102A.

Dados de espectrômetros de massa equipados com um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho foram obtidos usando micromassa (Micromass, ZMD) equipada com um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho de gradiente Waters 996-600E, ou micro-  
15 massa (Finnigan, Navigator) equipado com um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho de gradiente Agilent 1100 (Agilent Technologies).

Para reações orgânicas sintéticas, foram usados reagentes disponíveis comercialmente sem purificação adicional.

20 Nos Exemplos, temperatura ambiente se refere a uma temperatura na faixa de aproximadamente 20 a 25°C.

Todas as reações livres de água foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio. A concentração ou remoção de solvente sob pressão reduzida foi realizada usando um evaporador giratório, a menos que determinado de  
25 modo diverso.

Os compostos foram preparados enquanto tendo seus grupos funcionais protegidos com grupos protetores, conforme necessário, e os grupos protetores foram removidos depois da forma protegida de uma molé-  
30 cula alvo ser completada. Seleção do grupo protetor, e manipulações de fixação e de separação foram realizadas, por exemplo, de acordo com os métodos descritos em "Greene and Wuts, Protective Group in Organic Synthesis / 2nd edition, John Wiley & Sons, 1991".

Cromatografia líquida de alto desempenho empregou uma das duas condições seguintes.

### CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTO DESEMPENHO CONDIÇÃO 1

Coluna: combi ODS (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, Wako Pure Chemicals), COSMOSIL (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, Nakalai Tesque), ou Inertsila C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, GL Science)

Fase móvel: (Solvente A) água contendo 0,01% de ácido trifluoracético, e (Solvente B) acetonitrila contendo 0,01% de ácido trifluoracético.

Método de eluição: eluição de gradiente por etapas em Solvente B: 10% a 95% (3,5 minutos), 95% a 10% (1 minuto), e 10% (0,5 minuto)

Índice de fluxo: 4,0 mL/minuto

### CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTO DESEMPENHO CONDIÇÃO 2

Coluna: Combi ODS (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, Wako Pure Chemicals), COSMOSIL (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, Nakalai Tesque), ou Inertsila C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x 50 mm, GL Science)

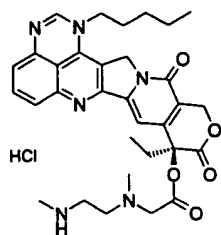
Fase móvel: (Solvente A) água contendo 0,01% de ácido trifluoracético, e (Solvente B) acetonitrila contendo 0,01% de ácido trifluoracético.

Método de eluição: eluição de gradiente por etapas em Solvente B: 30% a 35% (0,2 minuto), 35% a 98% (3,3 minuto), 98% a 30% (1 minuto), e 30% B (0,5 minuto)

Índice de fluxo: 4,0 mL/minuto

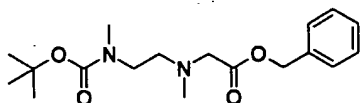
### EXEMPLO 1

CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-[[METILA-(2-METILAMINO-ETIL)-AMINO]-ACETÓXI]-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA (COMPOSTO 1A)



### PROCESSO 1-A

ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO {[2-(TERC-BUTOXICARBONILA-METILA-

AMINO)-ETIL]-METILA-AMINO}-ACÉTICO

854 mg (4,54 mmols) de éster *tert*-butílico de ácido metila-(2-  
 metila-amino-etil)-carbâmico, o qual é uma substância conhecida (J. Med.  
 5 Chem., 2000, 43, 3093), foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL), e em  
 seguida 2-bromoacetato de benzila (1,0 mL, 6,35 mmols) foi adicionado a  
 esta solução, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproxi-  
 madamente 24 horas.

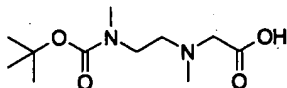
Depois do completamento da reação, a solução da reação foi  
 10 concentrada, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de  
 sílica-gel (hexano: acetato de etila = 5:1 a 3:1) para dar 534,3 mg (35%) de  
 éster benzílico de ácido {[2-(*tert*-butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-  
 amino}-acético como um óleo viscoso incolor.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 2,40 (3H, s),  
 15 2,65 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,82 (3H, s), 3,20 - 3,38 (2H, m), 3,34 (2H, s), 5,13  
 (2H, s), 7,24 - 7,38 (5H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 337 (M+H).

PROCESSO 1-B

20 ÁCIDO {[2-(*TERC*-BUTOXICARBONILA-METILA-AMINO)-ETIL]-METILA-  
AMINO}-ACÉTICO



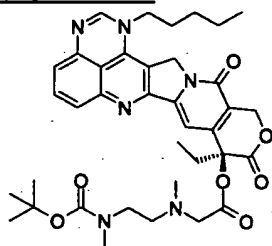
534,3 mg (1,59 mmol) de éster benzílico de ácido {[2-(*tert*-  
 butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-amino}-acético preparado no Pro-  
 cesso 1-A foi dissolvido em metanol (20 mL), e em seguida 51 mg de 5% de  
 25 paládio-carbono foi adicionado, e isto foi agitado por 1 hora sob atmosfera  
 de hidrogênio em temperatura ambiente. Substâncias insolúveis foram re-  
 movidas por filtração, e o filtrado foi concentrado para dar 391,1 mg (100%)  
 de ácido {[2-(*tert*-butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-amino}-acético  
 como um óleo viscoso incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,43 (9H, s), 2,72 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,95 - 3,10 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,31 - 3,63 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo)  $m/z$  247 (M+H)

PROCESSO 1-C

- 5 (9S)-9-([2-(*TERC*-BUTOXICARBONILA-METILA-AMINO)-ETIL]-METILA-AMINO)-ACETÓXI)-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13 (9H,15H)-DIONA



- 10 391 mg (1,59 mmol) de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-amino}-acético preparado no Processo 1-B, 279 mg (0,61 mmol) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona (preparada de acordo com o Exemplo 2.15 da patente internacional No. WO 03/045952), 525 mg (2,74 mmols) de cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, e 224 mg (1,83 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em cloreto de metileno (15 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por quatro horas.

- 20 A solução da reação foi lavada com 0,15 N de ácido clorídrico aquoso, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo resultante usando cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 30:0 a 10:1), 136,4 mg (33%) de (9S)-9-([2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-amino)-acetóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-
- 25 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como uma substância amorfa amarela.

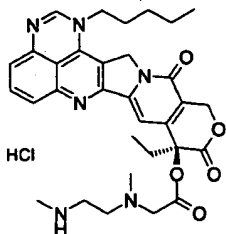
$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,85 - 0,95 (6H, m), 1,27 - 1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,70 - 1,84 (2H, m), 2,03 - 2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,58 - 2,70 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,18 - 3,36 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,81

(2H, t, J = 7,3 Hz), 5,21 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,64 (1H, d, J = 17,3 Hz), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 1,3, 7,3 Hz), 7,38 (1H, s), 7,53 - 7,70 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 687 (M+H).

5 PROCESSO 1-D

CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-[[METILA-(2-METILAMINO-ETIL)-AMINO]-ACETÓXI]-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



10

136,4 mg (0.20 mmol) de (9S)-9-([2-(*tert*-butoxicarbonila-metila-amino)-etil]-metila-amino)-acetóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 1-C foi dissolvido em solução a 15 1 N de ácido clorídrico-ácido acético (3 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente por 2,5 horas.

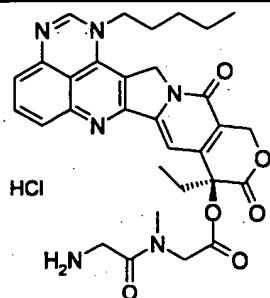
Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, isto foi em seguida agitado em temperatura ambiente por 30 minutos, e o sólido resultante foi coletado por filtração, e 102,7 mg (74%) de ácido clorídrico de (9S)-20 9-etila-9-[[metila-(2-metilamino-etil)-amino]-acetóxi]-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona (composto 1A) foi obtido como um sólido vermelho amarelado.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 6,9 Hz), 25 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 - 1,62 (4H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,15 - 2,31 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,96 - 3,06 (3H, m), 3,39 - 3,62 (4H, m), 4,25 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,44 - 4,60 (1H, m), 4,87 - 5,03 (1H, m), 5,53 (2H, s), 5,54 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,67 (1H, d, J = 17,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,96 - 8,17 (3H, m), 8,33 (1H, s)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 587 (M+H).

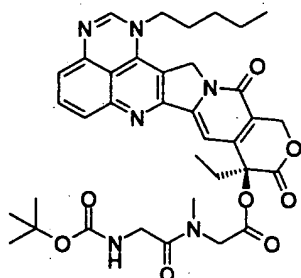
EXEMPLO 2

CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-(GLICILA-SARCOSILAÓXI)-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13 (9H,15H)-DIONA (COMPOSTO 2A)



PROCESSO 2-A

(9S)-9-[[N-(TERC-BUTOXICARBONIL)-GLICIL]-SARCOSILOXI]-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



1,4 g (5,67 mmol) de [N-(*tert*-butoxicarbonil)-glicil]-sarcosina, a qual é uma substância conhecida (Helvetica Chimica Acta, 1991, 74, 197), 1,3 g (2,84 mmols) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-15 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, 2,2 g (11,34 mmols) de cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, e 1,4 g (11,34 mmols) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em cloreto de metileno (50 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por 1,5 horas.

20 A solução da reação foi lavada com 0,2 N de ácido clorídrico aquoso e solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, em seguida secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificação do resíduo resultante foi realizada usando cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: meta-

nol = 100:1 a 30:1), e em consequência, 1,34 g (69%) de (9S)-9-[[N-(*tert*-butoxicarbonil)-glicil]-sarcosilóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como uma substância amorfa vermelha amarelada.

5

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

Rotâmero A\* 0,86 - 1,04 (6H, m), 1,24 - 1,53 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,70 - 1,90 (2H, m), 2,03 - 2,36 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,96 - 4,05 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,7 Hz),  
10 5,21 (2H, s), 5,38 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,46 - 5,56 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 17,3 Hz), 7,10 - 7,21 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,60 - 7,75 (2H, m);

Rotâmero B\* 0,86 - 1,04 (6H, m), 1,24 - 1,53 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,70 - 1,90 (2H, m), 2,03 - 2,36 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,90 - 3,96 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,7 Hz),  
15 5,24 (2H, s), 5,38 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,46 - 5,56 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 17,3 Hz), 7,10 - 7,21 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,60 - 7,75 (2H, m).

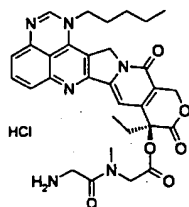
\*A proporção dos dois rotâmeros, A e B, foi aproximadamente 5:1.

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 687 (M+H).

20

## PROCESSO 2-B

### CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-(GLICILA-SARCOSILAÓXI)-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



25

1,33 g (1,94 mmol) de (9S)-9-[[N-(*tert*-butoxicarbonil)-glicil]-sarcosilóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, a qual foi preparada no Processo 2-A, foi dissolvido em solução a 1 N de ácido clorídrico-ácido acético (15 mL), e em seguida

agitado em temperatura ambiente por 2 horas e 45 minutos.

Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, a qual foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, o sólido resultante foi coletado por filtração, e 1,28 g (100%) de ácido clorídrico de (9S)-9-

5 etila-9-(glicila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13 (9H,15H)-diona (composto 2A) foi obtido como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):

Rotâmero A\* 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz),  
10 1,34 - 1,58 (4H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,14 - 2,30 (2H, m), 3,11 (3H, s),  
3,99 (2H, s), 4,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,56 (1H, d, J = 17,9 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,9 Hz), 5,51 (1H, d, J = 17,4 Hz), 5,52 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 17,4 Hz),  
7,52 - 7,57 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, s);

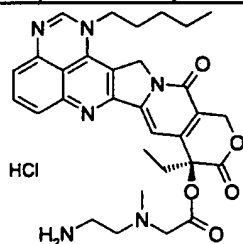
15 Rotâmero B\* 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz),  
1,34 - 1,58 (4H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,14 - 2,30 (2H, m), 3,08 (3H, s),  
3,90 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,02 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,25 (2H, t, J = 7,3 Hz),  
4,62 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,76 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,52 (2H, s), 5,53 (1H, d, J = 16,9 Hz), 5,65 (1H, d, J = 16,9 Hz), 7,52 - 7,57 (1H, m), 8,03 (1H, d, J =  
20 8,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,34 (1H, s).

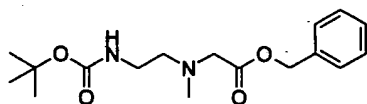
\*A proporção dos dois rotâmeros, A e B, foi aproximadamente 3:2.

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 587 (M+H).

### EXEMPLO 3

25 CLORIDRATO DE (9S)-9-[(2-AMINO-ETIL)-METILA-AMINO]-ACETÓXI-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA (COMPOSTO 3A)



PROCESSO 3-AÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO {[2-(*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO)-ETIL]-METILA-AMINO}-ACÉTICO

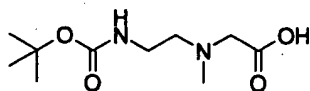
5                    500 mg (1,42 mmol) de *p*-toluenossulfonato de éster benzílico de sarcosina, 478 mg (2,13 mmols) de brometo de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etila, e 0,25 mL (2,13 mmols) de diisopropila-etilamina foram dissolvidos em cloreto de metileno (10 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por aproximadamente três dias. Depois do completamento da reação, a

10                    solução da reação foi concentrada e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etil) para produzir 175 mg (38%) de éster benzílico de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etil]-metilamino}-acético como um óleo viscoso incolor.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 2,37 (3H, s),

15                    2,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,20 (2H, br,q), 3,33 (2H, s), 5,15 (1H, br,s), 5,16 (2H, s), 7,32 - 7,39 (5H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 323 (M+H).

PROCESSO 3-BÁCIDO {[2-(*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO)-ETIL]-METILA-AMINO}-ACÉTICO

                          162 mg (0,5 mmol) de éster benzílico de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etil]-metila-amino}-acético preparado no Processo 3-A foi dissolvido em metanol (5 mL), e em seguida 5% de paládio-carbono foi

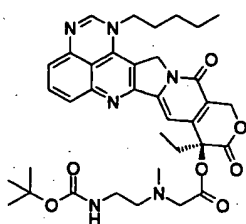
25                    adicionado a este, e este foi agitado sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por uma hora. Depois de filtrar o material insolúvel, o filtrado foi concentrado para produzir 116 mg (100%) de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etil]-metila-amino}-acético como um óleo viscoso incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,45 (9H, s), 2,91 (3H, s), 3,22 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 3,41 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 3,63 (2H, s)

ESI (modo LC-MS positivo)  $m/z$  233 (M+H).

### PROCESSO 3-C

- 5 (9S)-9-([2-(*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO)-ETIL]-METILA-AMINO)-ACETÓXI)-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



- 10 112 mg (0,48 mmol) de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etil]-metila-amino}-acético preparado no Processo 3-B, 157 mg (0,34 mmol) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, 197 mg (1,03 mmol) de cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, e 83 mg (0,68 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em cloreto de metileno (10 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por três horas.

- 20 A solução da reação foi lavada com solução a 0,3 N de ácido clorídrico aquoso, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 50:1), 61 mg (27%) de (9S)-9-([2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-etil]-metila-amino)-acetóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um óleo viscoso amarelo.

25  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 - 1,00 (6H, m), 1,32 - 1,53 (4H, m), 1,42 (9H, s), 1,73 - 1,86 (2H, m), 2,08 - 2,36 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,63 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,20 (2H, br,q), 3,46 (2H, s), 3,82 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,21 (1H, br,s), 5,22 (2H, s), 5,40 (1H, d,  $J = 17,2$  Hz), 5,67 (1H, d,  $J =$

17,2 Hz), 7,10 (1H, s), 7,14 (1H, br,d), 7,40 (1H, br,s), 7,58 - 7,70 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 673 (M+H).

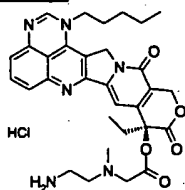
#### PROCESSO 3-D

CLORIDRATO DE (9S)-9-(((2-AMINO-ETIL)-METILA-AMINO]-ACETÓXI)-9-

5 ETILA-1-PENTILA-1H,12H-

PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-

10,13(9H,15H)-DIONA



58 mg (0,086 mmol) de (9S)-9-(((2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-  
10 etil]-metila-amino)-acetóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-  
pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 3-C foi dissolvido em solução a  
1N de ácido clorídrico-ácido acético (2 mL), e em seguida agitados em tem-  
peratura ambiente por quatro horas.

15 Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, a qual foi em  
seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e o sólido resul-  
tante foi coletado por filtração, e deste modo, 54 mg (93%) de cloridrato de  
(9S)-9-(((2-amino-etil)-metila-amino)-acetóxi)-9-etila-1-pentil1H,12H-  
pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
20 10,13(9H,15H)-diona (composto 3A) foi obtido como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 6,9 Hz),  
1,09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 - 1,62 (4H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,16 - 2,30  
(2H, m), 3,07 (3H, s), 3,37 - 3,61 (4H, m), 4,25 (2H, br,t), 4,62 (1H, d, J =  
17,5 Hz), 5,05 (1H, d, J = 17,5 Hz), 5,52 (2H, s), 5,53 (1H, d, J = 17,5 Hz),  
25 5,67 (1H, d, J = 17,5 Hz), 7,55 (1H, br,d), 7,98 - 8,16 (3H, m), 8,32 (1H, s)

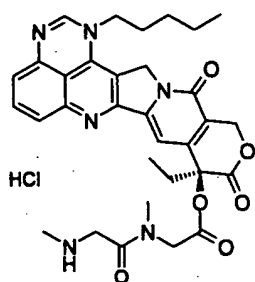
ESI (modo LC-MS positivo) m/z 573 (M+H).

#### EXEMPLO 4

CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-(SARCOSILA-SARCOSILAÓXI)-1-

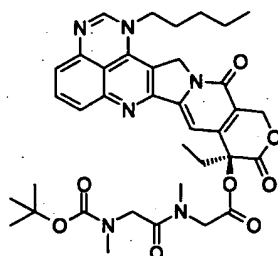
PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-

30 DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA (COMPOSTO 4A)



### PROCESSO 4-A

(9S)-9-[[N-(*tert*-BUTOXICARBONIL)-SARCOSIL]-SARCOSILÓXI]-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO  
5 [4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



113 mg (0,44 mmol) de [N-(*tert*-butoxycarbonyl)-sarcosil]-sarcosina, a qual é uma substância conhecida, 100 mg (0,22 mmol) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-

10 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, 125 mg (0,65 mmol) de cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida, e 53 mg (0,44 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em cloreto de metileno (6 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por 3,5 horas.

15 A solução da reação foi lavada com 0,25 N de ácido clorídrico aquoso e solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 50:1), 103 mg (68%) de (9S)-9-[[N-

20 *tert*-butoxycarbonyl]-sarcosil]-sarcosilóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como uma substância amorfa amarela.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

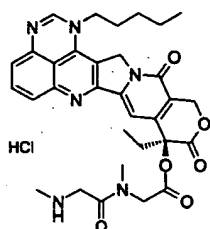
0,88 - 1,02 (6H, m), 1,25 - 1,51(13H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m),

2,11 - 2,32 (2H, m), 2,84 (3H, m), 3,02 (3H, m), 3,80 (2H, br,t), 3,92 - 4,29 (3H, m), 4,58 - 4,71 (1H, m), 5,12 - 5,70 (4H, m), 7,04 - 7,19 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,55 - 7,68 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 701 (M+H).

#### 5 PROCESSO 4-B

CLORIDRATO DE (9S)-9-ETILA-9-(SARCOSILA-SARCOSILAÓXI)-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



10 98 mg (0,14 mmol) de (9S)-9-[[N-*terc*-butoxicarbonil]-sarcosil]-sarcosilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 4-A foi dissolvido em solução a 1N de ácido clorídrico-ácido acético (3 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por duas horas.

15 Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, a qual foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e o sólido resultante foi coletado por filtração, e deste modo, 67 mg (71%) de (9S)-9-etila-9-(sarcosila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona cloridrato (composto 4A) foi obtido como um sólido amarelo.

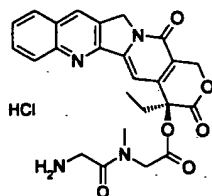
<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):

25 0,96 - 1,11 (6H, m), 1,40 - 1,62 (4H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,15 - 2,31 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,10 (3H, m), 4,05 - 4,15 (2H, m), 4,24 (2H, br,t), 4,55 - 4,70 (2H, m), 5,46 - 5,70 (4H, m), 7,52 (1H, m), 7,81 - 8,15 (3H, m), 8,34 (1H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 601 (M+H).

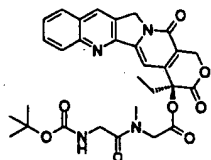
#### EXEMPLO 5

CLORIDRATO DE ÉSTER (S)-4-ETILA-3,13-DIOXO-3,4,12,13-TETRAIDRO-1H-2-OXA-6,12A-DIAZA-DIBENZO[B,H]FLUOREN-4-ÍLICO DE ÁCIDO (AMINOACETILA-METILA-AMINO)-ACÉTICO (COMPOSTO 5A)



5 PROCESSO 5-A

ÉSTER (S)-4-ETILA-3,13-DIOXO-3,4,12,13-TETRAIDRO-1H-2-OXA-6,12A-DIAZA-DIBENZO[B,H]FLUOREN-4-ÍLICO DE ÁCIDO (TERC-BUTOXICARBONILAMINOACETILA-METILA-AMINO)-ACÉTICO



10                    441 mg (1,93 mmol) de N-(*terc*-butoxicarbonil)-glicil]-sarcosina, 250 mg (0,77 mmol) de camptotecina, 343 mg (1,93 mmol) de cloridrato de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, e 87 mg (0,77 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em metileno cloreto (130 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por 15 horas.

15                    A solução da reação foi lavada com 0,3 N de ácido clorídrico aquoso e carbonato de hidrogênio de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 30:1), 410 mg (99%) de éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-  
20 3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (*terc*-butoxicarbonilaminoacetil-metila-amino)-acético foi obtido como um sólido amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

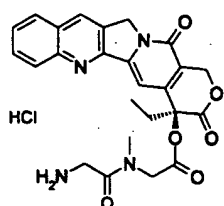
25                    1,00 (3H, t,  $J = 7,6\text{Hz}$ ), 1,35(9H, s), 2,08 - 2,34 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,90 - 4,24 (3H, m), 4,61 (1H, m), 5,28 (2H, br,s), 5,40 (1H, d,  $J = 17,2\text{ Hz}$ ), 5,47 (1H, br,s), 5,69 (1H, d,  $J = 17,2\text{ Hz}$ ), 7,30 (1H, s), 7,68 (1H, br,t),

7,84 (1H, br,t), 7,93 (1H, br,d), 8,29 (1H, br,d), 8,40 (1H, s)

FAB-MS (positive mode) m/z 577 (M+H).

### PROCESSO 5-B

#### 5 ÁCIDO CLORÍDRICO DE ÉSTER (S)-4-ETILA-3,13-DIOXO-3,4,12,13-TETRAIDRO-1H-2-OXA-6,12A-DIAZA-DIBENZO[B,H]FLUOREN-4-ÍLICO DE ÁCIDO (AMINOACETILA-METILA-AMINO)-ACÉTICO



39 mg (0,068 mmol) de éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (*terc*-butoxicarbonilaminoacetil-metila-amino)-acético preparado no Processo 5-A foi dissolvido em solução a 1 N de ácido clorídrico-acetato de etila (2 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por quatro horas.

Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, esta foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e o sólido resultante foi coletado por filtração para produzir 28 mg (82%) de cloridrato de éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (aminoacetila-metila-amino)-acético (composto 5A) como um sólido amarelo.

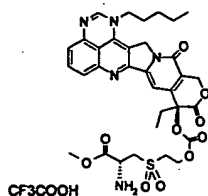
<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

20 0,92 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,11 - 2,24 (2H, m), 2,92 - 2,98 (3H, m), 3,90 (2H, m), 4,40 - 4,78 (2H, m), 5,30 (2H, br,s), 5,40 - 5,60 (2H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,75 (1H, br,t), 7,89 (1H, br,t), 8,12 - 8,28 (2H, m), 8,25(br,s), 8,72 (1H, s)

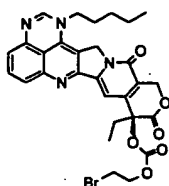
ESI (modo LC-MS positivo) m/z 477 (M+H).

### 25 EXEMPLO 6

#### SAL DE ÁCIDO TRIFLÚORACÉTICO DE (9S)-9-{2-[(R-2-AMINO-2-METOXICARBONIL)ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA (COMPOSTO 6A)

**PROCESSO 6-A**

**(9S)-9-(2-BROMO-ETOXICARBONILAÓXI)-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3'',4'':6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA**



620 mg (1,35 mmol) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, 0,29 mL (2,70 mmol) de 2-bromoetila cloroformato, 0,47 mL (2,70 mmol) de diisopropila-etilamina, e 165 mg (1,35 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram dissolvidos em metileno cloreto (20 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas.

A solução da reação foi lavada com 0,3 N de ácido clorídrico aquoso, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etil), 681 mg (83%) de (9S)-9-(2-bromo-etoxicarbonilaóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um sólido amarelo.

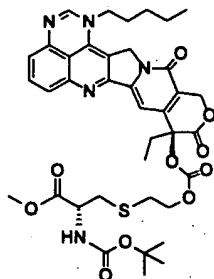
<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,31 - 1,54 (4H, m), 1,72 - 1,86 (2H, m), 2,08 - 2,35 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,2Hz), 3,83 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,41 (2H, t, J = 6,2Hz), 5,23 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,68 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,16 (1H, br,d), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,59 - 7,71 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 609, 611 (M+H).

**PROCESSO 6-B**

**(9S)-9-{2-[(R-2-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-**

METOXICARBONIL)ETANOSSULFANIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



5                    50 mg (0,082 mmol) de (9S)-9-(2-bromo-etoxicarbonilaóxi)-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 6-A, 58 mg (0,25 mmol) de éster metílico de *tert*-butoxicarbonila-cisteína, e 34 mg (0,25 mmol) de carbonato de potássio foram agitados em acetonitrila (2mL), em  
10                    temperatura ambiente por seis horas.

                      Depois da adição de metileno cloreto à mistura da reação, a solução foi lavada com 0,3 N de ácido clorídrico aquoso, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel  
15                    (cloreto de metileno: metanol = 50:1), 51 mg (82%) de (9S)-9-[2-[(R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metoxicarbonil]etanosulfanyl]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um sólido amarelo.

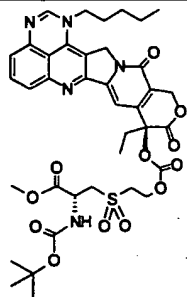
<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,98  
20                    (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 - 1,54 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,68 - 1,86 (2H, m), 2,05 - 2,34 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,89 - 3,05 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,46 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,42 (1H, m), 5,67 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,17 (1H, br,d), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,60 - 7,70 (2H, m)

25                    ESI (modo LC-MS positivo) m/z 764 (M+H).

PROCESSO 6-C

(9S)-9-[2-[(R)-2-*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO-2-METOXICARBONIL]ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-

PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-  
DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA

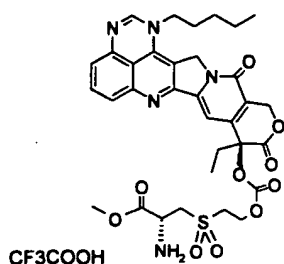


- 5 98 mg (0,13 mmol) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-butoxicarbonilamino-  
2-metoxicarbonil)etanossulfanil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-  
pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 6-B, e 158 mg (0,26 mmol) de  
Oxone<sup>®</sup> foram agitados em metanol (5 mL) em temperatura ambiente por 2,5  
horas.
- 10 Cloreto de metileno foi adicionado à mistura da reação, a mistura  
foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio anídrico, e o solvente  
foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 40:1), 93 mg  
(92%) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-  
15 metoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-  
pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um sólido amarelo.

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 796 (M+H).

PROCESSO 6-D

- 20 (9S)-9-{2-[(R-2-AMINO-2-  
METOXCARBONIL)ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-  
PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-  
DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA TRIFLUOROACETATO



93 mg (0,12 mmol) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparada no Processo 6-C, foi dissolvido em ácido trifluoracético (3 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente por uma hora.

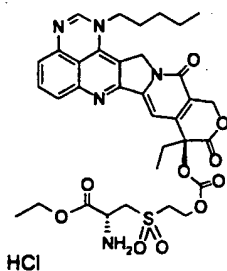
Éter dietílico foi adicionado à solução da reação, e agitado em temperatura ambiente por 10 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração para produzir 88 mg (94%) de (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-metoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona trifluoroacetato (composto 6A) como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 - 1,56 (4H, m), 1,76 - 1,92 (2H, m), 2,10 - 2,28 (2H, m), 3,69 - 4,05 (6H, m), 3,90 (3H, s), 4,48 - 4,82 (3H, m), 5,35 (2H, s), 5,48 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,64 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,13 (1H, br,d), 7,28 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, m), 7,80 (1H, s)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 696 (M+H).

## 20 [EXEMPLO 7]

(9S)-9-{2-[(R-2-AMINO-2-ETOXICARBONIL)ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA CLORIDRATO (COMPOSTO 7A)

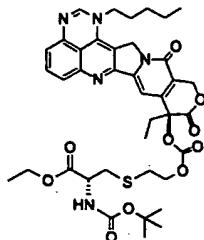


25

## PROCESSO 7-A

(9S)-9-{2-[(R-2-*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO-2-ETOXICARBONIL)ETANOSSULFANIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-

PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-  
DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



270 mg (0,44 mmol) de (9S)-9-(2-bromo-etoxicarbonilaóxi)-9-  
5 etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-  
de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona, 333 mg (1,33 mmol) de éster etílico de  
*terc*-butoxicarbonila-cisteína, e 184 mg (1,33 mmol) de carbonato de potás-  
sio foram agitados em acetonitrila (10 mL) em temperatura ambiente por 20  
horas.

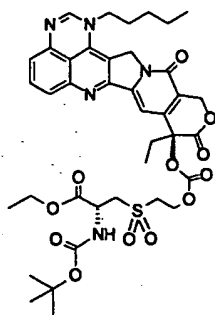
10 Depois da adição de cloreto de metileno à mistura da reação, a  
mistura foi lavada com 0,3 N de ácido clorídrico aquoso, secada sobre sulfa-  
to de sódio anídrico, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purifi-  
cando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de  
metileno: metanol = 50:1), 159 mg (46%) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-  
15 butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil)etanossulfanil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-  
pentila-1H,12H-pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-  
de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um óleo amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,97  
(3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 - 1,53 (4H, m), 1,41 (9H, s),  
20 1,73 - 1,85 (2H, m), 2,05 - 2,35 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,88 - 3,05  
(2H, m), 3,83 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,09 - 4,28 (4H, m), 4,43 (1H, m), 5,23 (2H,  
s), 5,37 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,43 (1H, m), 5,67 (1H, d, J = 17,2 Hz), 7,17  
(1H, br,d), 7,21 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,60 - 7,70 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 778 (M+H).

25 PROCESSO 7-B

(9S)-9-{2-[(R-2-*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO-2-  
ETOXICARBONIL)ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-  
PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-  
DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



159 mg (0,20 mmol) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-

- 5 10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 7-A, e 252 mg (0,41 mmol) de Oxone® foram agitados em metanol (8 mL) em temperatura ambiente por duas horas.

Depois da adição de cloreto de metileno à mistura da reação, a mistura foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio anídrico, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 40:1), 141 mg (88%) de (9S)-9-{2-[(R-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-

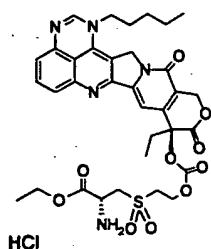
- 15 10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 - 1,55 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,72 - 1,87 (2H, m), 2,07 - 2,32 (2H, m), 3,25 - 3,52 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,55 (2H, br,t), 4,71 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,18 (1H, br,d), 7,19 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,61 - 7,72 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 810 (M+H).

#### PROCESSO 7-C

- 25 (9S)-9-{2-[R-2-AMINO-2-ETOXICARBONIL)ETANOSSULFONIL]ETOXICARBONILÓXI}-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3'',4'':6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA CLORIDRATO



- 140 mg (0,17 mmol) de (9S)-9-{2-[(R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil]etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 7-B, foi dissolvido em solução a 1N de ácido clorídrico-ácido acético (5 mL), e em seguida agitados em temperatura ambiente por uma hora.

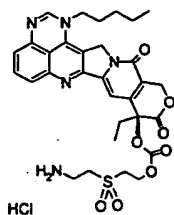
- Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, e agitado em temperatura ambiente por 30 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração para produzir 127 mg (94%) de (9S)-9-{2-[R-2-amino-2-etoxicarbonil]etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona cloridrato (composto 7A) como um sólido amarelo.

- <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 - 1,60 (4H, m), 1,92 - 2,00 (2H, m), 2,10 - 2,25 (2H, m), 3,70 - 3,86 (3H, m), 4,10 (1H, dd, J = 15,2, 4,0Hz), 4,25 (2H, t, J = 8,0Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,6Hz), 4,60 (2H, t, J = 5,2Hz), 4,77 (1H, m), 5,52 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,54 (2H, s), 5,65 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,83 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, br,t), 8,38 (1H, s)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 710 (M+H).

### EXEMPLO 8

- (9S)-9-[2-(2-AMINOETANOSSULFONIL)ETOXICARBONILAÓXI]-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3',4'':6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA CLORIDRATO (COMPOSTO 8A)



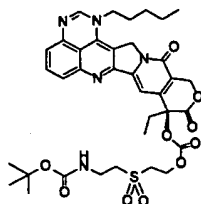
### PROCESSO 8-A

#### (9S)-9-[2-(2-TERC-

#### BUTOXICARBONILAMINOETANOSSULFONIL)ETOXICARBONILAÓXI]-9-

#### 5 ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO

#### [4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA



825 mg (1,8 mmol) de (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-  
 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
 10,13(9H,15H)-diona, 543 mg (2,7 mmol) de *p*-nitrofenila cloroformato, 0,47  
 10 mL (2,7 mmol) de diisopropila-etilamina, e 220 mg (1,8 mmol) de 4-  
 dimetilaminopiridina foram dissolvidos em cloreto de metileno (16 mL) sobre  
 gelo, e em seguida agitados em temperatura ambiente por três horas. Em  
 seguida, 1,6 g (6,3 mmol) de 2-(2-*terc*-butoxicarbonilami-  
 15 noetanossulfonil)etanol (Tetrahedron, 55 (1999), 6623-6634) foi adicionado a  
 esta solução, e esta foi agitada em temperatura ambiente por aproxima-  
 damente 24 horas.

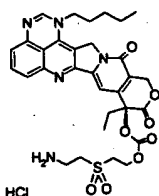
A solução da reação foi lavada com 0,3 N de ácido clorídrico a-  
 quoso, secada sobre sulfato de sódio anídrico, e em seguida o solvente foi  
 20 destilado sob pressão reduzida. Purificando o resíduo obtido por cromatogra-  
 fia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno: metanol = 30:1), 550 mg  
 (42%) de (9S)-9-[2-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetanossulfonil)e-  
 toxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-  
 pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
 25 10,13(9H,15H)-diona foi obtido como um sólido amarelo.

$^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,94 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,00 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,33 - 1,55 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,73 - 1,86 (2H, m), 2,07 - 2,31 (2H, m), 3,20 - 3,49 (4H, m), 3,70 (2H, m), 3,84 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,57 (2H, br,t), 5,25 (2H, s), 5,37 (1H, d,  $J = 17,2$  Hz), 5,45 (1H, m), 5,69 (1H, d,  $J = 17,2$  Hz), 7,15 - 7,20 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,61 - 7,73 (2H, m)

ESI (modo LC-MS positivo)  $m/z$  738 (M+H).

### PROCESSO 8-B

(9S)-9-[2-(2-AMINOETANOSSULFONIL)ETOXICARBONILAÓXI]-9-ETILA-1-PENTILA-1H,12H-PIRANO[3",4":6',7']INDOLIZINO[1',2':6,5]PIRIDO[4,3,2-DE]QUINAZOLINA-10,13(9H,15H)-DIONA CLORIDRATO



530 mg (0,72 mmol) de (9S)-9-[2-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetanossulfonil)etoxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona preparado no Processo 8-A foi dissolvido em solução a 1 N de ácido clorídrico-ácido acético (10 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente por uma hora.

Acetato de etila foi adicionado à solução da reação, a qual foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e o sólido resultante foi coletado por filtração para produzir 480 mg (94%) de (9S)-9[2-(2-aminoetanossulfonil)etoxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona cloridrato (composto 8A) como um sólido amarelo.

$^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 0,94 - 1,05 (6H, m), 1,40 - 1,61 (4H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,07 - 2,28 (2H, m), 3,48 - 3,81 (6H, m), 4,25 (2H, br,t), 4,55 (2H, m), 5,51 (1H, d,  $J = 17,2$  Hz), 5,53 (2H, s), 5,65 (1H, d,  $J = 17,2$  Hz), 7,52 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,08 (1H, br,t), 8,35 (1H, s)

ESI (modo LC-MS positivo)  $m/z$  638 (M+H).

### EXEMPLO DE TESTE 1

A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima nos modelos de camundongo de câncer pancreático humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

### DETERMINAÇÃO DE EFEITOS ANTITUMORAIS

Os efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado por transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer pancreático humano AsPC-1 obtida da American Type Culture Collection (Virginia, EUA) no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

Depois de um período de quarentena de uma semana, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de  $4,8 \times 10^6$  células AsPC-1 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo  $200 \text{ mm}^3$  aproximadamente foram submetidos ao experimento.

Os compostos foram dissolvidos em 1 mM de ácido cítrico / salina fisiológica (pH 3,1 a 3,2), e foram administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito antitumoral foi determinado como inibição do crescimento do tumor (TGI), usando a seguinte equação.

$$\text{Inibição do crescimento tumoral (TGI) (\%)} = \left\{ \left( 1 - \frac{\text{quantidade de crescimento tumoral no grupo tratado com o fármaco}}{\text{quantidade de crescimento tumoral no grupo controle}} \right) \times 100 \right\}$$

Os resultados são mostrados na Tabela 3.

30 TABELA 3

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	60	73

pirano[3",4":6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona cloridrato (composto 8A) como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,94 - 1,05 (6H, m), 1,40 - 1,61 (4H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,07 - 2,28 (2H, m), 3,48 - 3,81 (6H, m),  
5 4,25 (2H, br,t), 4,55 (2H, m), 5,51 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,53 (2H, s), 5,65 (1H, d, J = 17,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, br,t), 8,35 (1H, s)

ESI (modo LC-MS positivo) m/z 638 (M+H).

### EXEMPLO DE TESTE 1

10 A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima nos modelos de camundongo de câncer pancreático humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

### DETERMINAÇÃO DE EFEITOS ANTITUMORAIS

Os efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado por transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer pancreático humano AsPC-1 obtida da American Type Culture Collection (Virginia, EUA) no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

25 Depois de um período de quarentena de uma semana, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de  $4,8 \times 10^6$  células AsPC-1 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo 200 mm<sup>3</sup> aproximadamente foram submetidos ao experimento.

30 Os compostos foram dissolvidos em 1 mM de ácido cítrico / salina fisiológica (pH 3,1 a 3,2), e foram administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito antitumoral foi determinado como inibi-

**TABELA 4**

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	66 (47 em termos de base livre)	122

**EXEMPLO DE TESTE 3**

A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima em modelos de camundongo de câncer pancreático humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

**DETERMINAÇÃO DE EFEITOS ANTITUMORAIS**

Efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado por transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer pancreático humano BxPC-3 obtida da American Type Culture Collection (Virginia, EUA) no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

Depois de um período de quarentena de sete dias, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de  $9 \times 10^6$  células BxPC-3 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo  $400 \text{ mm}^3$  aproximadamente foram submetidos ao experimento.

Os compostos foram dissolvidos em 1 mM de ácido cítrico / salina fisiológica (pH 3,1-3,2), e foram administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito antitumoral foi determinado como inibição do crescimento do tumor (TGI), usando a seguinte equação.

Inibição do crescimento tumoral (TGI) (%) =  $\{(1 - \text{quantidade de crescimento tumoral no grupo tratado com o fármaco} / \text{quantidade de cres-}$

cimento tumoral no grupo controle) x 100}

Os resultados são mostrados na Tabela 5.

**TABELA 5**

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 14	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	66 (47 em termos de base livre)	55	47

**EXEMPLO DE TESTE 4**

- 5 A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima em modelos de camundongo de câncer ovariano humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

**DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS ANTITUMORAIS**

- 15 Os efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado pela transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer ovariano humano PA-1 obtida da American Type Culture Collection (Virginia, EUA) no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

- 20 Depois de um período de quarentena de uma semana, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de  $9,8 \times 10^6$  células PA-1 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo  $200 \text{ mm}^3$  aproximadamente foram submetidos ao experimento.

- 25 Os compostos foram dissolvidos em salina fisiológica, e foram administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito antitumoral foi determinado como inibição do crescimento do tumor (TGI), usan-

do a seguinte equação.

Inibição do crescimento tumoral (TGI) (%) =  $\{(1 - \text{quantidade de crescimento tumoral no grupo tratado com o fármaco} / \text{quantidade de crescimento tumoral no grupo controle}) \times 100\}$

5 Os resultados são mostrados na Tabela 6.

TABELA 6

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	40 (32 em termos de base livre)	84

EXEMPLO DE TESTE 5

10 A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima em modelos de camundongo de câncer ovariano humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS ANTITUMORAIS

15 Os efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado por transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer ovariano humano SK-OV-3 obtida da American Type Culture Collection (Virginia, EUA) no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

20 Depois de um período de quarentena de seis dias, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de uma pedaço de 2 a 3 mm quadrados do tumor SK-OV-3 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo 210 mm<sup>3</sup> aproximadamente foram submetidos ao experimento.

25 Os compostos foram dissolvidos em salina fisiológica, e foram administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por

semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito anti-tumoral foi determinado como inibição do crescimento do tumor (TGI), usando a seguinte equação.

$$\text{Inibição do crescimento tumoral (TGI) (\%)} = \left\{ \left( 1 - \frac{\text{quantidade de crescimento tumoral no grupo tratado com o fármaco}}{\text{quantidade de crescimento tumoral no grupo controle}} \right) \times 100 \right\}$$

Os resultados são mostrados na Tabela 7.

**TABELA 7**

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	60 (47 em termos de base livre)	52

**EXEMPLO DE TESTE 6**

10 A administração parenteral dos pró-fármacos de camptotecina hidrossolúveis representadas pela fórmula (2) mencionada acima em modelos de camundongo de câncer hepático humano apresentaram forte atividade de inibição de crescimento de câncer. Portanto, estes compostos de pró-fármacos são úteis como agentes antitumorais. Um exemplo da atividade antitumoral é mostrado abaixo.

**DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS ANTITUMORAIS**

Os efeitos antitumorais foram determinados para exemplos típicos dos grupos de compostos da presente invenção. Os efeitos antitumorais foram determinados usando camundongos portando tumor gerado por transplantação subcutânea da linhagem celular de câncer hepático humano PLC/PRF/5 obtida da Human Science no pescoço ventral direito de camundongos BALB/c nude adquiridos da Japan Charles River.

20 Depois de um período de quarentena de uma semana, os camundongos nude adquiridos foram submetidos a transplantação subcutânea de  $20 \times 10^6$  células PLC/PRF/5 em seu pescoço ventral direito. Camundongos com um tamanho de tumor atingindo  $200 \text{ mm}^3$  aproximadamente foram submetidos ao experimento.

Os compostos foram dissolvidos em salina fisiológica, e foram

administrados por via intravenosa. A administração foi realizada uma vez por semana por três semanas, por um total de três administrações. O efeito anti-tumoral foi determinado como inibição do crescimento do tumor (TGI), usando a seguinte equação.

$$5 \quad \text{Inibição do crescimento tumoral (TGI) (\%)} = \{(1 - \text{quantidade de crescimento tumoral no grupo tratado com o fármaco} / \text{quantidade de crescimento tumoral no grupo controle}) \times 100\}$$

Os resultados são mostrados na Tabela 8.

**TABELA 8**

Composto	Dose (mg/kg/inj.)	TGI (%) no Dia 21
Composto 2A	60 (47 em termos de base livre)	84

10 Embora o composto 2A seja um sal de cloridrato, trocando o lote da reação, a escala da reação, o solvente da reação, o tempo da reação, a temperatura da reação, tipos e equivalentes de reagentes, métodos para tratar a solução da reação, a normalidade (N) da solução aquosa de ácido clorídrico usada ao lavar a solução da reação na etapa 2-A, e/ou a normalidade do ácido clorídrico usado na etapa 2-B, pode haver diferença na quantidade (proporção molar com respeito à base livre) de ácido clorídrico adicionado como sal aos derivados de camptotecina livre (base livre). Portanto, a dose do composto 2A usado nos Exemplos de Teste 1 a 6 foi indicada tanto em termos da dose com base na medição real do peso quanto na dose com base no peso obtido convertendo o peso realmente medido para o peso da base livre.

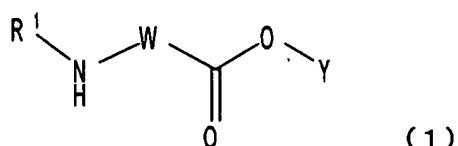
#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

25 Como pró-fármacos hidrossolúveis usadas na presente invenção, sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, ou hidratos ou solvatos das mesmas têm cadeias éster de estruturas particulares, apresentam excelente solubilidade em água, devido a sua rápida conversão química para a forma ativa, as diferenças individuais ou interespecies são pequenas. Pró-fármacos hidrossolúveis usadas na presente invenção, sais farmacologicamente

mente aceitáveis das mesmas, ou hidratos ou solvatos das mesmas são extremamente úteis para aplicação em agentes farmacêuticos insolúveis em água tais como camptotecina, os quais compreendem um grupo oxidrila alcoólico e são eficazes como agentes preventivos ou terapêuticos para distúrbios proliferativos celulares tais como câncer pancreático, câncer ovariano, e câncer hepático.

## REIVINDICAÇÕES

1. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático, compreendendo um pró-fármaco hidrossolúvel, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (1):



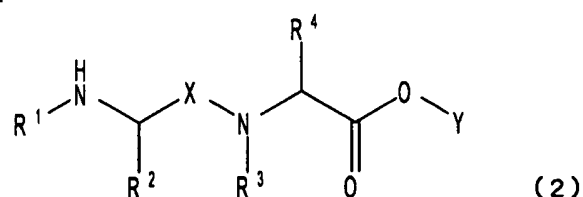
5 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato, ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável do pró-fármaco, em que

R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

10 W representa um grupo divalente compreendendo um grupo amino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila; e

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o referido Y-OH é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno.

15 2. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pró-fármaco hidrossolúvel é representado pela fórmula (2):



em que,

20 R<sup>1</sup> e Y são definidos como na fórmula (1);

X representa um C=O ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos;

R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> cada um de modo independente representa um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, ou uma cadeia lateral de aminoácidos; e R<sup>3</sup> representa um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila.

25 3. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático,

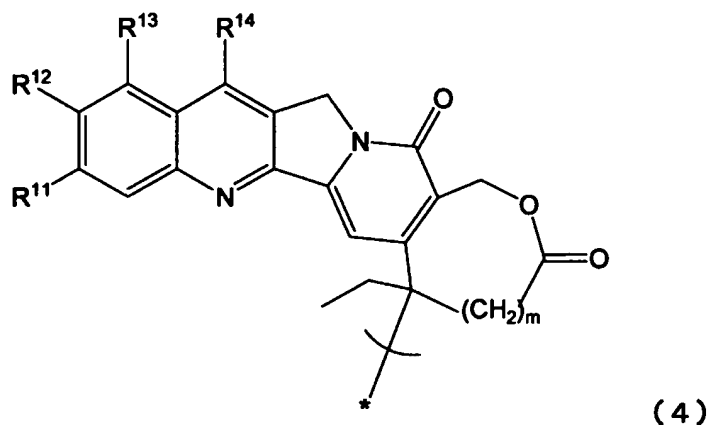


10. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que  $n$  é um inteiro de 2 a 6, e  $R^5$  é um átomo de hidrogênio.

5 11. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo oxidrila ( $-OH$ ) de  $Y-OH$  é um grupo oxidrila alcoólico secundário ou terciário.

10 12. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $Y-OH$  é um composto insolúvel.

13. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $Y$  é um grupo representado pela fórmula (4):



15 em que,

\* indica um sítio de ligação;

$m$  é ou 0 ou 1;

$R^{11}$  representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo  $C_1-C_6$  alquila;

20  $R^{12}$  representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo  $C_1-C_6$  alquila, ou um grupo hidroxila;

$R^{13}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo amina, um grupo nitro, ou um grupo (dimetilamino)metila;

$R^{14}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_1-C_6$  alquila,

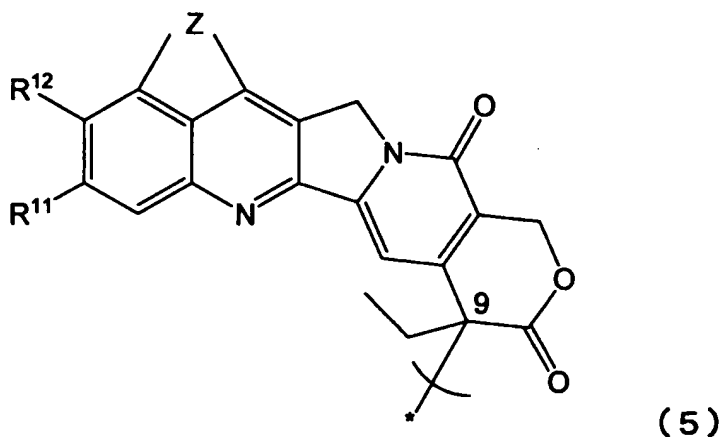
um grupo (4-metilpiperazinil)metila, ou um grupo (*terc*-butoxiimino)metila;

$R^{13}$  e  $R^{14}$ , e  $R^{11}$  e  $R^{12}$ , podem, cada um, serem ligados aos outros para formar um anel de 5 ou 6 membros, em que o anel de 5 ou 6 membros pode compreender um a dois heteroátomos e um a três substituintes selecionados entre o Grupo A descrito abaixo, em que os substituintes do Grupo A podem compreender adicionalmente um a três substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

Grupo A: um grupo  $C_1-C_{10}$  alquila, um grupo amina, um grupo mono- $C_1-C_8$  alquilamina, um grupo di-  $C_1-C_8$  alquilamina, um grupo  $C_1-C_8$  alcóxi, um grupo  $C_1-C_8$  alquiltio, e um grupo representado por  $X=$  (em que X representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre);

Grupo B: um grupo  $C_1-C_6$  alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $C_1-C_6$  alquilamina, um grupo di-  $C_1-C_6$  alquilamina, um grupo  $C_3-C_7$  cicloalquila, um heterociclo, e um anel arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo  $C_1-C_6$  alcóxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $C_1-C_6$  alquilamina, e um grupo di-  $C_1-C_6$  alquilamina).

14. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que Y é um grupo representado pela fórmula (5):



em que,

\* indica um sítio de ligação;

$R^{11}$  e  $R^{12}$  são, cada um, como definidos na reivindicação 13; e

Z representa  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}^{21})-$  ou  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{22})-\text{N}(\text{R}^{21})-$

em que  $\text{R}^{21}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo B descrito abaixo:

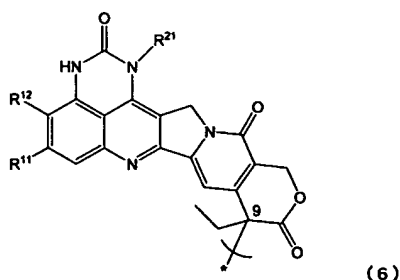
5 Grupo B: um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, um grupo di-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, um grupo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  cicloalquila, um heterociclo, e um anel arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi, um  
10 átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, e um grupo di-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina );

$\text{R}^{22}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo amina, ou um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi que pode  
15 compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquiltio que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, um grupo mono-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo, ou um grupo di-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamino que pode  
20 compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo C descrito abaixo:

Grupo C: um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, um grupo di-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, um grupo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  cicloalquila, um heterociclo, e um anel  
25 arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi, um grupo amina, um átomo de halogênio, um grupo mono-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina, e um grupo di-  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquilamina ); e

X representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre.

30 15. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Y é um grupo representado pela fórmula (6):



em que \* indica um sítio de ligação; e

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ , e  $R^{21}$  são cada um como definido na reivindicação 14.

16. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são átomos de hidrogênio, e

$R^{21}$  é um átomo de hidrogênio, ou um grupo  $C_1$ - $C_8$  alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D descrito abaixo:

Grupo D: um grupo  $C_1$ - $C_3$  alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono-  $C_1$ - $C_3$  alquilamina, um grupo di-  $C_1$ - $C_3$  alquilamina, um grupo  $C_3$ - $C_7$  cicloalquila, um heterociclo, e um anel arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo  $C_1$ - $C_3$  alcóxi, e um átomo de halogênio).

17. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que Y é um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo pelo menos um grupo oxidrila alcoólico, em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4''':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano [3'',4''':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

c) (9S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano [3'',4''':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

- d) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-2-il)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 5 f) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 10 h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(piridin-3-il)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- i) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 15 j) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- k) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 20 l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 25 n) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;
- 30 p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

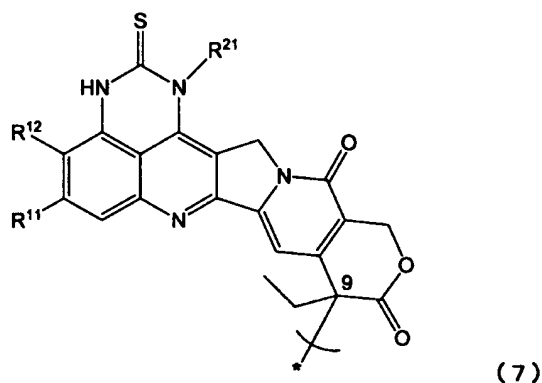
q) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidr3xi-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

5 r) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidr3xi-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona;

s) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona; e

10 t) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidr3xi-1H,12H-pirano [3'', 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2,10,13(3H,9H,15H)-triona.

15 18. Agente preventivo ou terap3utico para c3ncer pancre3tico, c3ncer ovariano, ou c3ncer hep3tico de acordo com a reivindica3o 14, caracterizado pelo fato de que Y 3 um grupo representado pela f3rmula (7):



em que,

\* indica um s3tio de liga3o; e

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, e R<sup>21</sup> s3o, cada um, como definidos na reivindica3o

14.

20 19. Agente preventivo ou terap3utico para c3ncer pancre3tico, c3ncer ovariano, ou c3ncer hep3tico de acordo com a reivindica3o 18, caracterizado pelo fato de que R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> s3o 3tomos de hidrog3nio, e

R<sup>21</sup> 3 um 3tomo de hidrog3nio, ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila que pode compreender um substituinte selecionado entre o Grupo D descrito

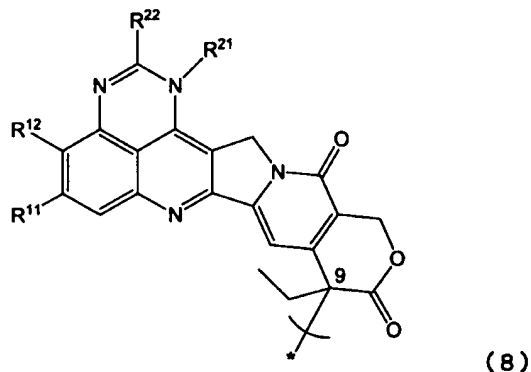
25 abaixo:

Grupo D: um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilamina, um grupo di- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilamina, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquila, um heterociclo, e um anel arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi, e um átomo de halogênio).

20. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que Y é um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo pelo menos um grupo oxidrila alcoólico, em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

- a) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona;
- b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona; e
- c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-2(3H)-tiona-10,13(9H,15H)-diona.

21. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Y é um grupo representado pela fórmula (8):



em que,

\* indica um sítio de ligação; e

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup>, e R<sup>22</sup> são, cada um, como definidos na reivindica-

ção 14.

22. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R<sup>11</sup> é um átomo de hidrogênio;

5 R<sup>12</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila;

R<sup>21</sup> é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo; e

10 R<sup>22</sup> é um átomo de hidrogênio, um grupo amina, ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, um grupo mono- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamina que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo, ou um grupo di- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila amina que pode compreender um a três substituintes selecionados entre o Grupo D descrito abaixo:

20 Grupo D: um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi, um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amina, um grupo mono- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilamina, um grupo di- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilamina, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquila, um heterociclo, e um anel arila (o anel arila pode compreender um a três substituintes selecionados entre o grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi, e um átomo de halogênio).

25 23. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que Y é um resíduo de um composto (Y-OH) compreendendo pelo menos um grupo oxidrila alcoólico, em que o composto é selecionado entre o grupo consistindo em:

30 a) (9S)-1-butila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4''':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

b) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-morfolino)etil]-1H,12H-pirano

- [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- c) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-propila-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 5 d) (9S)-1-benzila-9-etila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- e) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- f) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-fenetila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']
- 10 indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- g) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-fenilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- h) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 15 i) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- j) (9S)-2,9-dietila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- k) (9S)-9-etila-1-heptila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 20 l) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-metila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- m) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-1H,12H-pirano [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 25 n) (9S)-9-etila-1-hexila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- o) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 30 p) (9S)-1,9-dietila-9-hidróxi-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7'] indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- q) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H,12H-pirano

3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-  
diona;

r) (9S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-9-etila-9-hidr3xi-1H,12H-pirano[3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

5 s) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidr3xi-1H,12H-pirano[3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

t) (9S)-9-etila-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-hidr3xi-2-metila-1H,12H-  
pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona;

10 u) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-(1-metiletil)-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']  
indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

v) (9S)-1-(3,3-dimetilabutil)-9-etila-9-hidr3xi-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

w) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-2-met3xi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano  
15 [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-  
diona;

x) (9S)-2,9-dietila-9-hidr3xi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

y) (9RS)-9-etila-9-hidr3xi-4-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3'',  
20 4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

z) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-(2-hidroxietil)-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

aa) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-(2-hidroxietil)-2-metila-1H,12H-pirano  
[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-

25 diona;

bb) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-2-metila-1-pentila-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

cc) (9S)-2,9-dietila-9-hidr3xi-1-pentila-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

30 dd) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-1-pentila-2-propila-1H,12H-pirano [3'',  
4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;

ee) (9S)-9-etila-9-hidr3xi-2-hidroximetila-1-pentila-1H,12H-pirano

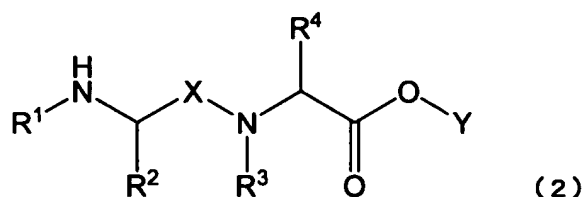
- [3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13 (9H,15H)-  
diona;
- ff) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(2-metilapropil)-1H,  
12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
5 10,13(9H,15H)-diona;
- gg) (9S)-9-etila-9-hidróxi-2-hidroximetila-1-(3-metilbutil)-1H,12H-  
pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona;
- hh) (9S)-2-clorometila-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-  
10 pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona;
- ii) (9S)-2-aminometila-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-1H,12H-pirano  
[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-  
diona;
- 15 jj) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-pentila-2-trifluorometila-1H,12H-pirano  
[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-  
diona;
- kk) (9S)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-2-metiltio-1H,12H-  
pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
20 10,13(9H,15H)-diona;
- ll) (9S)-9-etila-2-etiltio-9-hidróxi-1-(3-metilabutil)-1H,12H-pirano  
[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-  
diona;
- mm) (9S)-2-(dimetilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(2-metilapropil)-  
25 1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona; e
- nn) (9S)-2-(butilamino)-9-etila-9-hidróxi-1-(3-metilbutil)-1H,12H-  
pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-  
10,13(9H,15H)-diona.
- 30 24. Agente preventivo ou terapêutico para câncer pancreático,  
câncer ovariano, ou câncer hepático de acordo com a reivindicação 1, carac-  
terizado pelo fato de que o pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fór-

mula (1) é pelo menos um pró-fármaco selecionado entre o grupo consistindo em:

- (a) (9S)-9-etila-9-[[metila-(2-metilamino-etil)-amino]-acetóxi]-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 5 (b) (9S)-9-etila-9-(glicila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- (c) (9S)-9-[[2-amino-etil)-metila-amino]-acetóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 10 (d) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-sarcosilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- (e) (9S)-9-[2-(2-aminoetanossulfonil)etoxicarbonilaóxi]-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 15 (f) éster (S)-4-etila-3,13-dioxo-3,4,12,13-tetraidro-1H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]fluoren-4-ílico de ácido (aminoacetila-metilamino)-acético;
- 20 (g) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-metoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- 25 (h) (9S)-9-{2-[(R-2-amino-2-etoxicarbonil)etanossulfonil]etoxicarbonilóxi}-9-etila-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona;
- (i) (9S)-9-etila-9-(N-metilalanila-N-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona; e
- 30 (j) (9S)-9-etila-9-(sarcosila-N-metilalanilaóxi)-1-pentila-1H,12H-

pirano[3'',4'':6',7']indolizino[1',2':6,5]pirido[4,3,2-de]quinazolina-10,13(9H,15H)-diona.

25. Uso de um composto representado pela fórmula (9), caracterizado pelo fato de que é para a produção de um agente preventivo ou terapêutico para o tratamento de câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático, compreendendo um pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fórmula (2):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato, ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável do pró-fármaco,

em que

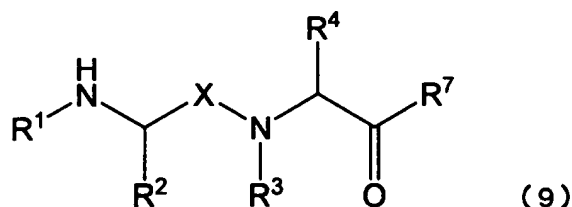
X representa C=O ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenos;

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH o qual compreende um grupo oxidrila alcoólico, em que o Y-OH referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno;

R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> cada um de modo independente representa um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, ou uma cadeia lateral de aminoácidos; e

R<sup>3</sup> representa um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila,



em que,

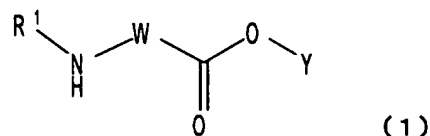
X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>4</sup> são definidos como na fórmula supracitada

(2);

o átomo de nitrogênio onde R<sup>1</sup> liga a pode ser protegido com um grupo protetor, e

R<sup>7</sup> representa um átomo de halogênio ou um grupo representado por OR<sup>8</sup> em que R<sup>8</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila.

26. Uso de uma dose eficaz de um pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fórmula (1)



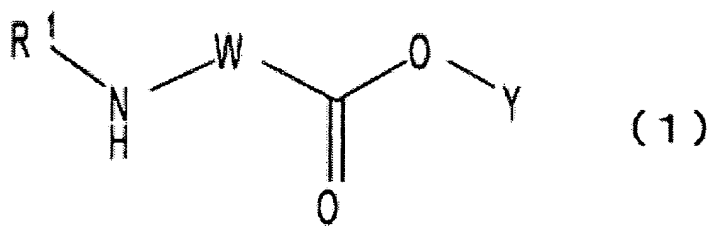
ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato, ou solvato, ou um sal farmaceuticamente aceitável do pró-fármaco, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um agente preventivo ou terapêutico para o tratamento de câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático, em que

R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

W representa um grupo divalente compreendendo um grupo amino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila;

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o referido Y-OH é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno.

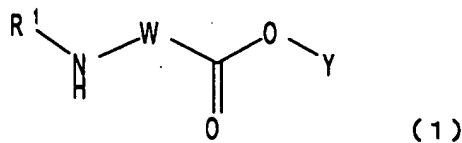
PT-0617730-1



**RESUMO**

Patente de Invenção: "AGENTE PARA PREVENIR OU TRATAR CÂNCER DO PÂNCREAS, CÂNCER DE OVÁRIO OU CÂNCER HEPÁTICO CONTENDO NOVA PRÓ-FÁRMACO HIDROSSOLÚVEL".

5 A presente invenção refere-se a preventivos ou terapêuticos para câncer pancreático, câncer ovariano, ou câncer hepático da presente invenção que compreendem um pró-fármaco hidrossolúvel representado pela fórmula 1 descrita abaixo, ou um sal farmacologicamente aceitável, ou um hidrato ou solvato do pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável,



10

em que,

R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo C1-C6 alquila;

15 W representa um grupo divalente compreendendo um grupo amino terciário ou um grupo divalente compreendendo um grupo sulfonila, e

Y representa um resíduo de um composto representado por Y-OH compreendendo um grupo oxidrila alcoólico, em que o Y-OH referido é uma camptotecina, um taxano, ou um nucleotídeo anticancerígeno).