

(11) Número de Publicação: **PT 1719775 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 491/22** (2007.10) **C07D 471/14** (2007.10)

**A61K 31/47** (2007.10) **C07D 307/00** (2007.10)

**C07D 221/00** (2007.10) **C07D 209/00** (2007.10)

**C07D 313/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.05.28**

(30) Prioridade(s): **2002.05.31 IT RM20020305**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.11.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.06**  
**191/2008**

(73) Titular(es):

**SIGMA - TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE**  
**RIUNITE S.P.A.**

**VIALE SHAKESPEARE, 47 I-00144 ROMA IT**

**ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA**  
**CURA DEI TUMORI IT**

(72) Inventor(es):

**SERGIO PENCO IT**

**MAURO MARZI IT**

**ELENA MARASTONI IT**

**CLAUDIO PISANO IT**

**LOREDANA VESCI IT**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

**PT**

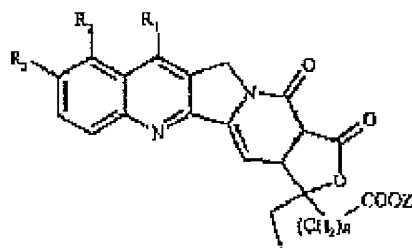
(54) Epígrafe: **CAMPTOTECINAS COM UM ANEL LACTONA MODIFICADO**

(57) Resumo:

## Resumo

## "Camptotecinas com um anel lactona modificado"

São descritos compostos de fórmula (II), em que os grupos se encontram definidos na memória descritiva abaixo, as misturas racêmicas, os seus enantiómeros individuais, os seus diastereómeros individuais, as suas misturas e os seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os ditos compostos são inibidores da topoisomerase I.



(II)

## Descrição

### "Camptotecinas com um anel lactona modificado"

A invenção aqui descrita diz respeito a compostos úteis como medicamentos, em particular aos derivados de camptotecinas com modificações estruturais no anel lactona, a processos para a sua preparação, à sua utilização como princípios activos dotados com actividade de inibição da topoisomerase I e a composições farmacêuticas que os contêm como princípios activos.

### Fundamentos da Invenção

A camptotecina é um alcaloide isolado por Wall et al. (J. Am. Chem. Soc., 88, 3888-3890 (1966)) pela primeira vez da árvore *Camptotheca acuminata*, uma planta nativa da China, que pertence à família *Nyssaceae*. A molécula é constituída por uma estrutura pentacíclica com uma lactona no anel E que é essencial para a toxicidade.

Para uma revisão da literatura sobre camptotecinas e dos problemas relacionados com os seus usos como medicamentos, assim como a resolução de vários destes problemas ver a patente europeia de invenção EP 1044977 registada em nome da requerente.

No que diz respeito ao problema do anel lactona que é uma parte essencial da molécula para que as camptotecinas sejam capazes de exercer a sua actividade farmacológica, um aspecto que não se encontra ainda totalmente resolvido é a estabilidade do próprio anel, que por sua vez é responsável pelo tempo de semi-vida do fármaco.

O pedido de patente de invenção WO 97/00876 registado em nome da Societè de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques e publicado em 09.01.1997

descreve as camptotecinas em que o anel lactona foi modificado da sua estrutura original  $\alpha$ -hidróxilactona para uma estrutura de  $\beta$ -hidróxilactona (homocamptotecinas), aumentando o anel da lactona de seis membros para sete membros. Estes compostos inibem a actividade de relaxamento do ADN da topoisomerase I e estão dotados com actividade citotóxica contra várias linhas tumorais. A estrutura da  $\beta$ -hidróxilactona é definida como uma lactona que envolve a presença de um átomo de carbono suplementar entre o átomo de carbono carboxílico e o átomo de carbono em  $\alpha$  que suporta o hidróxilo na estrutura da  $\alpha$ -hidróxilactona. Para aumentar a estabilidade do anel lactona, os inventores sugerem substituintes no átomo de carbono suplementar, e os substituintes indicados são os alquilo inferiores conjuntamente com os alcóxidos inferiores, halogéneos ou hidróxilo. No pedido de patente de invenção mencionado não foi fornecida evidência de estabilidade melhorada do anel lactona. Num pedido de patente de invenção seguinte, WO 98/28304, publicado em 02.07.1998, a mesma requerente descreve outras camptotecinas com uma estrutura  $\beta$ -hidróxilactona, em que o grupo hidróxilo encontra-se funcionalizado com grupos que são capazes de o restabelecer *in vivo*, fornecendo assim efectivamente pro-fármacos das moléculas descritas no pedido de patente de invenção precedente e resolvendo também o problema de efeitos secundários graves dos produtos no actual estado da técnica. Neste caso também, não é fornecida evidência experimental que o problema técnico tenha sido resolvido. No *J. Med. Chem.*, 1998, vol 41, N° 27, 5410-5419 os mesmos inventores dos pedidos de patente acima mencionados indicam a lactona na posição 7, aí descrita como um instrumento para aumentar a estabilidade do anel de lactona e deste modo como um modelo útil para elaborar outros derivados de

camptotecinas. Ver também *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, (1999) 2599-2602; *Biochemistry*, 1999, 38, 15556-15563; *Cancer Research*, 59 2939-2943. Outras modificações das homocamptotecinas nos anéis A e B são descritas na WO 00/61146, University of Pittsburgh et al., publicada em 19.10.2000 e em *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 3018-3022 para os designados "homosilatecanos", que são inibidores potentes e estáveis da topoisomerase I. Homocamptotecinas com outras modificações são descritas em *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2285-2289, *Anti-cancer Drug Design*, (2001), 12, 9-19, em que a actividade anti-cancro é aumentada devido à fluorinação do anel A Ver também *Anti-Cancer Drug Design*, (2001), 16, 27-36 para a substituição com cloro na posição 12.

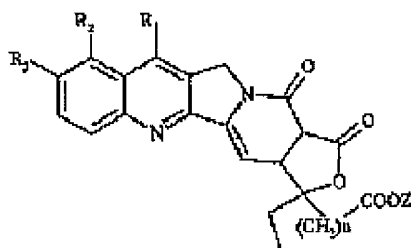
O problema da hidrosolubilidade das homocamptotecinas é tratado na US 6,291,676, University of Kentucky, publicado em 18.09.2001 com várias substituições do tipo (poli)alquilamina na posição 7.

Contudo no desenho de novos fármacos são encontrados vários problemas de natureza físico-química, tal como a estabilidade da molécula em plasma, ou a sua hidrosolubilidade para fins de formulação, existe uma investigação constante de um melhor índice terapêutico.

#### Sumário da Invenção

Foi agora surpreendentemente constatado que 7-oximas camptotecinas, com um anel lactona modificado são dotados de uma actividade anti-cancro substancial e são estáveis em plasma. Estes compostos possuem um melhor índice terapêutico.

Os compostos da invenção aqui descritos são por isso compostos de fórmula geral (II):



(II)

em que:

$R_1$  é hidrogénio ou um grupo  $-C(R_5)=N-OR_4$ , em que  $R_4$  é hidrogénio, ou um grupo alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo alqueno  $C_1-C_5$ , ou um grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , ou um grupo cicloalquilo  $(C_3-C_{10})$ -alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo arilo  $C_6-C_{14}$ , ou um grupo arilo  $C_6-C_{14}$ -alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo heterocíclico, ou um grupo heterociclo-alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, contendo o dito grupo heterocíclico pelo menos um heteroátomo seleccionado entre um átomo de azoto opcionalmente substituído com um grupo alquilo  $(C_1-C_5)$ , e/ou um átomo de oxigénio e/ou de enxofre; o dito alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, ou grupos heterociclo-alquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou vários grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em: halogéneo, hidróxilo, alquilo  $C_1-C_5$ , alcóxido  $C_1-C_5$ , fenilo, ciano, nitro, e  $-NR_6R_7$ , em que  $R_6$  e  $R_7$ , que podem ser iguais ou diferentes são hidrogénio, grupo alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, o grupo  $-COOH$ , ou um dos seus ésteres farmacologicamente aceitáveis; ou o grupo  $-CONR_8R_9$ , em que  $R_8$  e  $R_9$ , que podem ser iguais, ou diferentes, são hidrogénio, alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada; ou  $R_4$  é um aroilo  $(C_6-C_{10})$  ou um resíduo arilsulfonilo  $(C_6-C_{10})$ , opcionalmente substituído com um ou vários grupos seleccionados entre: halogéneo, hidróxilo,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada, fenilo, ciano, nitro, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, em que R<sub>10</sub> e R<sub>11</sub>, que podem ser iguais, ou diferentes são hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadeia linear, ou ramificada; ou R<sub>4</sub> é um resíduo de poliaminoálcool; ou

R<sub>4</sub> é um resíduo glicosílico;

R<sub>5</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada;

R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> podem ser iguais, ou diferentes são hidrogénio, hidróxilo, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> de cadeia linear, ou ramificada; n=1, ou 2,

Z é seleccionado entre hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadeia linear, ou ramificada;

os N<sub>1</sub>-óxidos, as misturas racémicas, os seus enantiómeros individuais, os seus diastereómeros individuais, as suas misturas, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção inclui o uso dos compostos da fórmula acima mencionada (II) como princípios activos para medicamentos, particularmente para medicamentos que são úteis como inibidores da topoisomerase I. Entre as aplicações terapêuticas derivadas da inibição da topoisomerase I deverá ser mencionado o tratamento de tumores e de infecções parasíticas, ou virais.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas contendo compostos de fórmula (II) como princípios activos misturados com veículos farmacêuticamente aceitáveis e excipientes.

A presente invenção também inclui os processos para a preparação de compostos de fórmula (II) e os produtos intermediários chave.

### Descrição Detalhada da Invenção

No âmbito da presente invenção por exemplos de grupos alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada entende-se incluírem metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo e os seus isómeros possíveis, tais como por exemplo, isopropilo, isobutilo, e ter-butilo.

Exemplos de grupos alqueno  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada são metilideno, etilideno, vinilo, alilo, propargilo, butileno, e pentileno em que a ligação dupla carbono-carbono pode encontrar-se situada nas várias posições possíveis do anel alquilideno que pode também ser ramificado no contexto da isomeria permitida.

Exemplos de grupos cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, e grupos policíclicos, tais como por exemplo, adamantilo.

Exemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ )-alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada são ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 2-ciclopropilpropilo, 1-ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclobutiletilo, 3-ciclobutilpropilo, 2-ciclobutilpropilo, 1-ciclobutilpropilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 1-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 2-ciclohexilpropilo, 1-ciclohexilpropilo, 5-ciclohexilpentilo, 3-



ciclohexilpentilo, 3-metil-2-ciclohexilbutilo, 1-adamantiletilo, 2-adamantiletilo, adamantilmetilo.

Exemplos de grupos arilo ( $C_6-C_{14}$ ) de cadeia linear, ou ramificada, ou arilo ( $C_6-C_{14}$ )-alquilo ( $C_1-C_5$ ) são fenilo, 1 ou 2-naftilo, antraceno, benzilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-antracenilpropilo, 1-antracenilpropilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, 1-naftiletilo, 3-naftil-propilo, 2-naftilpropilo, 1-naftilpropilo, ciclohexilmetilo, 5-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 3-metil-2-fenilbutilo.

Exemplos de grupos heterociclicos ou heterocicloalquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada são tienilo, quinolilo, piridilo, N-metilpiperidinilo, 5-tetrazolilo, 2-(4,5-dihidroxazolilo), 1,2,4-oxadiazolidin-3-il-5-ona, as bases purina e pirimidina são por ex. uracilo, opcionalmente substituídos como indicado nas definições gerais acima.

Exemplos de grupos aroílo ( $C_6-C_{10}$ ) são benzoílo e naftaloílo,

Exemplos de grupos arilsulfonilo ( $C_6-C_{10}$ ) são tosilo e benzoilsulfonilo.

O que se entende por halogéneo é flúor, cloro, bromo e iodo.

Exemplos de grupos substituídos são pentafluorofenilo, 4-fenilbenzilo, 2,4-difluorobenzilo, 4-aminobutilo, 4-hidróxibutilo, dimetilaminoetilo, p-nitrobenzoílo, p-cianobenzóílo.

Um exemplo de resíduo de poliaminoalquilo é  $-(CH_2)_m-NR_{12}-(CH_2)_p-NR_{13}-(CH_2)_q-NH_2$ , em que m, p e q são números inteiros de 2 a 6 inclusivé  $R_{12}$  e  $R_{13}$  são grupos alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada, por exemplo 4-aminobutil-2-aminoetilo, 3-amino-propilo-4-aminobutilo, 3-aminopropil-4-aminobutil-3-aminopropilo.

Exemplos de resíduos glicosilo são 6-D-galactosilo e 6-D-glucosilo.

Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são no caso de átomos de azoto de uma natureza básica, sais com os ácidos farmacologicamente aceitáveis, tanto inorgânicos como orgânicos, tais como por exemplo ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ou no caso de um grupo ácido tal como carboxilo, sais com bases farmacologicamente aceitáveis, tais como, por exemplo, hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos, hidróxido de amônio, e aminas, incluindo aminas heterocíclicas.

Um primeiro grupo de compostos preferidos compreende compostos de fórmula (II) em que o anel lactona tem 5 membros.

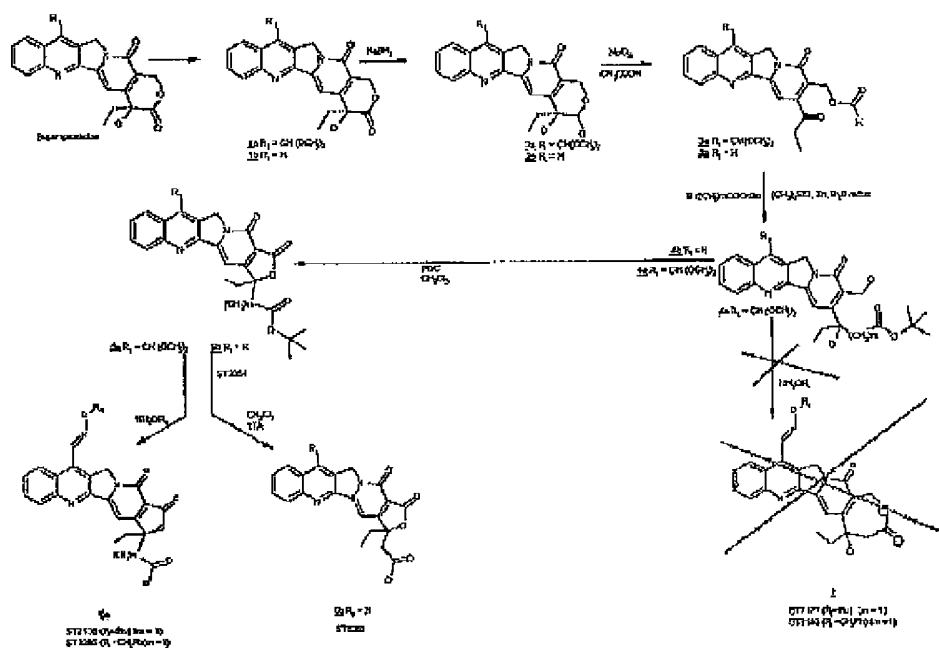
No âmbito dos grupos preferidos mencionados acima, os preferidos são os compostos de fórmula (II) com um anel lactona de 5-membros em que  $R_4$  é diferente de hidrogénio, e particularmente de um alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear ou ramificada, ou alqueno  $C_1-C_5$ , ou grupos cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , ou cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ )-alquilo ( $C_1-C_5$ ), ou um arilo  $C_6-C_{14}$  de cadeia linear, ou ramificada, ou arilo ( $C_6-C_{14}$ )-alquilo ( $C_1-C_5$ ), ou um grupo heterocíclico ou heterocicloalquilo ( $C_1-C_5$ ), contendo o dito grupo heterocíclico pelo menos um heteroátomo seleccionado a partir de um átomo de azoto, opcionalmente substituído com um grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ), e/ou com oxigénio, e/ou com enxofre; os ditos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, heterociclo, ou heterocicloalquilo podem ser substituídos com um ou vários grupos seleccionados entre: halogéneo, hidróxilo, alquilo  $C_1-C_5$ , alcóxido  $C_1-C_5$ , fenilo, ciano, nitro,  $-NR_6R_7$ , em que  $R_6$  e  $R_7$  que podem ser iguais ou diferentes são alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada: ou o grupo  $-COOH$  ou um dos seus ésteres farmacologicamente aceitáveis; ou o grupo  $-CONR_8R_9$ , em que  $R_8$  e  $R_9$  que podem ser iguais ou

diferentes, são hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada, de acordo com as definições apresentadas acima como exemplos.

Entre estes compostos os que são mais preferidos são: ácido {10-[(E)-(ter-butóxiimino)metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2196); {10-[(E)-[(benzilóxi)imino]metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2285) e ácido (3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2085).

Numa concretização preferida da invenção, são considerados os compostos de fórmula geral (II) em que o anel de lactona tem 5 membros.

Compostos de fórmula (II) podem ser preparados através do processo descrito abaixo e exemplificados para os compostos preferidos de acordo com a presente invenção.



É bastante óbvio para o perito com uma experiência vulgar no estado da técnica que o esquema processual se aplique a todos os compostos cobertos pela fórmula (II), uma vez que o processo para obter os compostos de 5 membros encontra-se completamente descrito. A preparação de vários compostos cobertos pelas duas fórmulas difere no substituinte na posição 7.

Esta preparação é descrita amplamente e completamente na patente de invenção acima mencionada EP 104977.

No que diz respeito aos compostos de fórmula (II) em que  $R_1$  é hidrogénio, o composto de partida é a camptotecina, opcionalmente substituída nas posições 8 e 9 de acordo com os significados dos grupos  $R_2$  e  $R_3$  considerados acima.

No caso dos compostos de fórmula (II) em que  $R_1$  é diferente de hidrogénio a funcionalização da posição 7 para obter o composto final não pode acontecer antes da modificação do anel de lactona original da camptotecina, no sentido da sua restrição aos anéis de 5 membros. Para este fim foi demonstrado ser necessário encontrar um produto intermediário adequado para a via sintética considerada. Este intermediário chave é 7-(dialcóximetil)camptotecina. Entre estes, o composto preferido é 7-(dimetóximetil)camptotecina. A camptotecina é feita reagir com o álcool desejado que pode também ser utilizado como meio reaccional, na presença de um ácido mineral, tal como por exemplo, ácido sulfúrico e um sistema adequado de oxidação, tal como sulfato de ferro/ peróxido de hidrogénio, depois um outro agente oxidante, tal como dióxido de manganês para obter 7-(dialcóximetil)camptotecina.

Camptotecina ou o seu derivado 7-(dialcóximetil) são sujeitos a uma redução selectiva do carbonilo na posição 19, para obter o derivado 19,20-dihidróxi correspondente. A

redução é efectuada na presença de um agente redutor, por exemplo de hidretos mistos de Al ou B e exemplificado no esquema pelo borohidreto de sódio, de 1 a 10 equivalentes na presença de um solvente alcoólico durante um período de tempo que vai de 1 a 16 h a uma temperatura que varia da temperatura ambiente a 50°C. O solvente é evaporado posteriormente e o produto em bruto é utilizado no passo seguinte, em que o anel E no produto em bruto é utilizado no passo seguinte, em que o anel E na forma de derivado de 19,20-dihidróxi é sujeito a abertura com 1 a 10 equivalentes de um agente oxidante, tal como por exemplo, periodato ou acetato de chumbo. A reacção é efectuada convenientemente num solvente orgânico, tal como por exemplo tolueno, diclorometano, ou ácido acético durante um período de tempo que vai de 1 a 24 h, a uma temperatura na gama da temperatura ambiente a 50°C. O solvente é removido sob vácuo e o produto é finalmente purificado por cromatografia, ou outros meios equivalentes. O produto intermediário assim obtido é então por sua vez dissolvido num meio solvente adequado, preferencialmente uma mistura de solventes, e depois sujeito à bem conhecida reacção de Reformatsky, em que o ácido  $\omega$ -bromocarboxílico é seleccionado convenientemente como função do valor de n considerado na fórmula (II). O produto da reacção de Reformatsky depois de ser dissolvido numa mistura de solventes, tal como diclorometano, ácido acético e acetonitrilo é tratada com 1 a 10 equivalentes de um agente oxidante (por exemplo, ácido crómico, dicromato de piridínio -PDC -óxido de manganês,  $\text{Na}_2\text{RuO}_4$ ) a uma temperatura que vai de 0°C até ao ponto de ebulição do solvente, durante um período de tempo que vai de 30 minutos a 24 h. O solvente é então removido sob vácuo e o produto é purificado por cromatografia. O composto resultante é dissolvido num solvente orgânico adequado, tal como por

exemplo diclorometano), ou um solvente aquoso e sujeito a hidrólise ácida com um ácido orgânico, ou inorgânico, tal como o ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, ou ácido perclórico) durante um período de tempo que vai de 1 a 24 h a uma temperatura que vai de 0°C até ao ponto de ebulição do solvente. O último é então removido e o produto é isolado por cristalização. Se desejado, o produto é finalmente feito reagir com a hidróxilamina  $\text{NH}_2\text{OR}_4$  como visto acima. Se se desejarem compostos de fórmula (II), em que Z é hidrogénio, o composto obtido, através do processo descrito acima será sujeito a um tratamento adequado para libertar a função carboxílica de acordo com os processos de hidrólise de ésteres convencionais com os quais os peritos na área se encontram completamente familiarizados.

A reacção com a hidróxilamina  $\text{NH}_2\text{OR}_4$  encontra-se amplamente descrita na patente de invenção acima mencionada EP 1044977, assim como a preparação de possíveis N-óxidos.

São obtidos sais farmacêuticamente aceitáveis através de métodos convencionais reportados na literatura e não necessitam de serem descritos em mais detalhe.

Os compostos descritos na presente invenção são inibidores da topoisomerase I e são por isso úteis como medicamentos, em particular para o tratamento de doenças que beneficiam da inibição da dita topoisomerase. Em particular, os compostos de acordo com a presente invenção exibem actividade anti-proliferativa e são por isso utilizadas com base na sua actividade terapêutica e possuem propriedades físico-químicas que as tornam adequadas para a formulação em composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas contêm pelo menos um composto de fórmula (II) e um princípio activo numa quantidade de modo a produzir um efeito terapêutico significativo. As composições cobertas pela presente invenção são completamente convencionais e são obtidas

através dos métodos que são comuns na prática da indústria farmacêutica. De acordo com a via de administração escolhida, as composições vão estar na forma sólida, ou líquida adequadas para administração oral, parenteral, ou intravenosa. As composições de acordo com a presente invenção contêm conjuntamente com o princípio activo pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, ou excipiente. Podem ser particularmente úteis coadjuvantes de formulação, tal como por exemplo, agentes para solubilização, agentes dispersantes, agentes para suspensões e emulsões.

Os compostos de acordo com a presente invenção são úteis como medicamentos com actividade anti-cancerígena, por exemplo, em cancros do pulmão, tais como cancro do pulmão de não microcitoma, ou em tumores, ou gliomas colorectais ou da próstata.

A actividade citotóxica dos compostos de acordo com a presente invenção foi ensaiada em sistemas celulares de células tumorais humanas, utilizando o teste da actividade antiproliferativa como método de avaliar o potencial citotóxico.

A linha celular utilizada é um adenocarcinoma pulmonar não-microcitoma chamado NCI H460 pertencente à classe NSCLC (do inglês non small cell lung cancer -cancro do pulmão das células que não são pequenas).

#### Actividade anti-cancerígena

Para avaliar o efeitos dos compostos de acordo com a presente invenção, a sua citotoxicidade contra a linha celular (NCI-H460) do cancro do pulmão de não microcitoma foi avaliada. Células da American Type Culture Collection (ATCC) foram mantidas em cultura em RPMI 1640 da (GIBCO)

contendo 10% de soro fetal de vitela e sulfato de gentamicina numa concentração de 50 µg/ml.

As células foram inoculadas num volume de 250 µl em placas de 96 poços e incubadas durante 24 h a 37°C. No dia seguinte os compostos em estudo foram adicionados em unidades escalares de 1 µM a 0,004 µM, e as células foram incubadas durante mais 2 h a 37°C numa atmosfera humidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>. As células foram lavadas 3 vezes voltando de cada vez as placas e adicionando PBS 200 µl/poço de meio RPMI 1640 contendo 10% FCS e as placas foram incubadas a 37°C durante mais 72 h. No dia 5, o meio de crescimento foi removido voltando de cada vez as placas e adicionando PBS 200 µl/poço e 50 µl de TCA frio a 80%. As placas foram então incubadas em gelo durante pelo menos 1 h. O TCA foi removido voltando as placas; as placas foram lavadas 3 vezes por imersão em água destilada e secas primeiro em papel de transferência e depois sujeitas a um jacto de ar quente. Adicionou-se a todos os poços 200 µl de 0,4% de sulforodamina B em 1% de ácido acético. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante mais 30 minutos. A sulforodamina B foi removida voltando as placas; as placas foram lavadas por imersão 3 vezes em 1% de ácido acético e depois secas em papel de transferência e depois com um jacto de ar quente. Adicionou-se 200 µl de base Tris 10 mM a todos os poços e as placas foram sujeitas a agitação durante 20 minutos. A densidade óptica foi medida utilizando um espectrometro Multiskan a 540 nm.

A tabela 1 apresenta os valores de IC<sub>50</sub> isto é a concentração capaz de inibir 50% da sobrevivência das células para cada composto examinado processado utilizando o software ALLFIT.



Tabela 1

| Produto | NCI-H460              |
|---------|-----------------------|
|         | IC <sub>50</sub> (μM) |
| ST2084  | >1                    |
| ST2085  | >1                    |
| ST2196  | >1                    |
| ST2285  | >1                    |

Os exemplos seguintes ilustram mais detalhadamente a invenção relativamente ao esquema indicado acima.

### Preparação 1

#### Síntese de 7-(dimetóximetil)camptotecina (ST2337)

A uma suspensão de 1,53 g (4,4 mmol) de camptotecina em 92 ml de metanol, arrefecida em banho de gelo com agitação, adicionou-se lentamente 9,2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 96%, mantendo a temperatura abaixo de 50°C. A suspensão assim obtida foi aquecida à temperatura de refluxo; quando se atinge 50°C, adicionou-se 46 mg de FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O e depois 3 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30% gota a gota, mantendo a reacção à temperatura de refluxo. A reacção foi agitada durante 2 horas, controlando o desaparecimento do produto de partida por CCF. Quando a reacção se torna completa, a suspensão foi arrefecida a 25°C e adicionou-se 2,8 ml de MnO<sub>2</sub>; a mistura foi agitada durante 2 horas controlando o desaparecimento do produto intermediário por CCF. A suspensão foi então filtrada através de uma camada de celite colocada num filtro Gooch. A solução filtrada foi concentrada até 25 ml e depois vertida numa solução de NaHCO<sub>3</sub> em água de modo a obter uma solução a pH 6. O precipitado foi filtrado e purificado numa coluna de cromatografia com sílica gel

(eluentes:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1). Foi obtido 1,02 g (2,42 mmol, 55%) de produto sob a forma de um sólido amarelo.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$  (422,4); p.f. (decomp.)=201°C;

$R_f=0,5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92/8).

MS (IS):  $[\text{M}+\text{Na}]^+=445$ ;  $[\text{M}-1]^- = 421$

Análise elementar: calculado: C 65,40, H 5,21, N 6,64; encontrado: C 65,37, H 5,22, N 6,67.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=1,00-1,06$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,82-1,97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,28-(5,33-5,72)-5,78 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,24 (s, 1H, CH), 7,62-7,70 (m, 2H,  $\text{CH}+\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,78-7,84 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,23-8,33 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=8,0$ ; 31,9; 52,1; 52,9; 53,2; 66,7; 72,9; 98,1; 100,5; 119,0; 124,6; 125,9; 127,8; 128,4; 130,5; 138,4; 146,2; 149,4; 150,2; 152,7; 158,0; 174,1;

## Preparação 2

### Síntese do produto intermediário 2a

A uma solução de 2,12 g (56 mmol, 3,3 eq) de  $\text{NaBH}_4$  em 70 ml de MeOH adicionou-se 7,2 g (17 mmol) de 7-dimetil-acetal-camptotecina (1a); a mistura assim obtida foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. No final desta operação foi adicionada acetona para destruir o  $\text{NaBH}_4$  em excesso e a solução foi levada à secura. O produto reaccional em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (gradiente do eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92/8  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) 7/3) para dar 3,7 g (8,7 mmol, 51%) de produto sob a forma de um sólido amarelo.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  (424,5);  $R_f=0,41$  (1° isómero), 0,35 (2° isómero) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92/8).

MS (IS):  $[MH]^+=425$ ;  $[M+Na]^+=447$ ;  $[M-1]^-=423$

Análise elementar: calculado: C 65,09, H 5,66, N 6,60;  
encontrado: C 65,12, H 5,68, N 6,57.

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta=0,84-0,90$  (t, 3H,  $CH_3$ ), 1,65-1,73 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,38 (s, 6H,  $CH_3$ ), 4,43-(4,50-4,57) 4,64 (dd, 2H,  $CH_2$ ), 4,98 (s, 1H, CH), 5,28 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6,32 (s, 1H, CH), 7,38 (s, 1H, CH), 7,66-7,73 (t, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 7,8-7,88 (t, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 8,14-8,17 (d, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 8,3-8,33 (d, 1H,  $CH_{Ar}$ ).

$^{13}C$  RMN(DMSO- $d_6$ )  $\delta=7,6$ ; 32,4; 50,7; 53,1; 53,5; 58,2; 70,1; 78,3; 92,5; 96,0; 98,4; 100,3; 123,1; 124,9; 127,3; 129,4; 129,9; 137,6; 142,3; 148,3; 150,1; 153,1; 157,1.

### Preparação 3

#### Síntese do produto intermediário 3a

A uma solução de 5,52 g (13 mmol) de 2a em 100 ml de  $CH_3COOH$  adicionou-se 4,17 g de  $NaIO_4$  (19,5 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h; no final desta operação, a solução foi concentrada e diluída com  $CH_2Cl_2$ , depois extraída com  $NaHCO_3$  a um pH neutro. A fase orgânica foi seca sobre  $Na_2SO_4$  e evaporada até à secura. A purificação foi efectuada por cromatografia flash em sílica gel (eluentes:  $CH_2Cl_2/MeOH$  98/2). Obteve-se 3,58 g (8,48 mmol, 65%) de produto sob a forma de um sólido amarelo.

$C_{23}H_{22}N_2O_6$  (422,4); p.f. (decomp.)= 150°C;

$R_f=0,6$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

Análise elementar: calculado: C 65,40, H 5,21, N 6,64;  
encontrado: C 65,39, H 5,23, N 6,61.

MS (IS):  $[MH]^+=423$ ;  $[M+Na]^+=445$ .

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta=1,07-1,2$  (t, 3H,  $CH_3$ ), 2,96-3,3 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,37 (s, 6H,  $CH_3$ ), 5,12 (s, 2H,  $CH_2$ ), 5,18 (s, 2H,

CH<sub>2</sub>), 6,37 (s, 1H, CH), 7,38 (s, 1H, CH), 7,73-7,79 (t, 1H, CH<sub>AR</sub>), 7,86-7,92 (t, 1H, CH<sub>AR</sub>), 8,16-8,20 (d, 1H, CH<sub>AR</sub>), 8,27 (s, 1H, CH), 8,33-8,37 (d, 1H, CH<sub>AR</sub>).

#### Preparação 4

##### Síntese do produto intermediário 4a

A uma suspensão de 7,6 g (116 mmol) de zinco em 60 ml de Et<sub>2</sub>O anidro (destilado), mantido sob árgon e sob agitação foi activada por uma adição gota a gota de 0,87 ml (6,8 mmol) de clorotrimetilsilano. A suspensão foi agitada durante 15 minutos, e depois lavada à temperatura de refluxo. Após remoção do banho de óleo, adicionou-se 17,5 ml (118 mmol) de terc-butilbromoacetato a uma velocidade tal, de modo a manter a mistura à temperatura de refluxo: foi obtida uma solução incolor. Após o aquecimento ter terminado, a reacção foi mantida à temperatura de refluxo durante 1 h; no final deste período, foi adicionada uma suspensão de 2,3 g (5,45 mmol) de 3a em 45 ml de THF anidro (destilado), mantendo a reacção sob árgon. A mistura assim obtida foi agitada à temperatura de refluxo. Após 1 h a mistura que se tinha tornado uma solução amarela foi esgotada com 200 ml de solução de cloreto de amónio saturado e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; a fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o solvente foi evaporado e o produto em bruto purificado por cromatografia flash em sílica gel (gradiente de eluentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). Obteve-se 1,6 g (3,14 mmol, 58%) de produto sob a forma de sólido amarelo.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (510, 6); p.f. (decomp.)=190°C;

R<sub>f</sub>=0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2); R<sub>f</sub>=0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

MS (IS): [MH]<sup>+</sup>=511; [M+Na]<sup>+</sup>=533; [M-1]<sup>-</sup>=509.

Análise elementar: calculado: C 65,88, H 6,67, N 5,49;  
encontrado: C 66,00, H 6,68, N 5,47.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=0,90-0,95$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (s, 9H, t-Bu), 1,93-2,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,8-(2,86-3,08) 3,14 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,4 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5,06-(5,01-5,13)-5,17 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,24 (s, 1H, CH), 7,47 (s, 1H, CH), 7,64-7,69 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,79-7,84 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,23-8,32 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=8,4$ ; 28,2; 34,8; 45,5; 52,0; 53,0; 53,1; 59,1; 82,7; 100,6; 101,0; 124,8; 125,9; 128,0; 128,2; 130,0; 130,4; 130,5; 138,6; 142,4; 148,9; 152,9; 155,2; 162,6; 172,6.

## Preparação 5

### Síntese do produto intermediário 5a

Foram suspensos 383 mg (0,75 mmol) de 4a e 564 mg (1,5 mmol, 2 eq.) de PDC em 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro; a mistura assim obtida foi colocada sob agitação à temperatura ambiente. Após 16 h o solvente foi removido por evaporação e o produto em bruto assim obtido foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluentes:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1) dando origem a 280 mg (0,55 mmol, 74%) de produto.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  (505, 5); p.f. (decomp.)=210°C;

$R_f=0,64$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5);

MS (IS):  $[\text{M}+\text{H}]^+=529$ ;  $[\text{M}-1]^- = 505$ .

Análise elementar: calculado: C 66,40, H 5,93, N 5,53;  
encontrado: C 66,42, H 5,96, N 5,53.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=0,83-0,90$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1,97-(2,06-2,15) 2,24 (multiplete duplo, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,90-(2,95-3,00) 3,05 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5,58 (s,

2H, CH<sub>2</sub>), 6,28 (s, 1H, CH), 7,39 (s, 1H, CH), 7,68-7,76 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,82-7,88 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,23-8,27 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,33-8,37 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>CRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ=7,6; 28,1; 31,6; 43,8; 52,5; 53,1; 53,2; 82,2; 85,0; 93,8; 100,5; 114,3; 124,9; 126,4; 129,1; 130,5; 130,9; 139,1; 149,4; 151,8; 152,4; 156,2; 167,0; 167,4; 169,9.

### Exemplo 1

Ácido {10-[(E)-(ter-butóxiimino)metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2196);

A uma solução de 71 mg (0,14 mmol de 5a em 1,4 ml de CH<sub>3</sub>COOH adicionou-se 44 mg (0,35 mmol, 2,5 eq.) de tBuONH<sub>2</sub>.HCl; a mistura assim obtida foi agitada a 80°C e protegida da luz durante 16 h. O CH<sub>3</sub>COOH foi então removido por evaporação. O produto em bruto, assim obtido, mantido protegido da luz foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica (gradiente do eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85/15). Foi obtido 45 mg (0,09 mmol, 68%) de produto.

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (475, 5); p.f. (decomp.)=228°C;

R<sub>f</sub>=0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1);

MS (IS): [M+H]<sup>+</sup>=476; [M+Na]<sup>+</sup>=498; [M-1]<sup>-</sup>=474.

Análise elementar: calculado: C 65,68, H 5,26, N 8,84; encontrado: C 65,70, H 5,29, N 8,83.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ=0,63-0,7 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,5 (s, 9H, tBu), 2,07-2,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,97-(3,03-3,23) 3,29 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,64 (s, 1H, CH), 7,73-7,79 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,89-7,96 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,89-7,96 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>),

8,16-8,20 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,60-8,63 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 9,30 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>CRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ=7,6; 27,8; 29,9; 31,2; 42,6; 53,1; 81,9; 85,2; 94,2; 114,2; 123,2; 125,8; 127,1; 129,0; 130,8; 130,9; 132,8; 142,2,; 149,8; 151,7; 152,7; 156,2; 167,2; 170,1.

### Exemplo 2

Ácido {10-[(E)-[(benzilóxi)imino]metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2285)

A uma solução de 102 mg (0,2 mmol) de 5a em 2 ml de CH<sub>3</sub>COOH adicionou-se 80 mg (0,5 mmol) de PhCH<sub>2</sub>.ONH<sub>2</sub>. HCl; a solução foi agitada a 80°C e protegida da luz durante 16 h. O CH<sub>3</sub>COOH foi então removido por evaporação. O produto em bruto assim obtido foi mantido protegido da luz, foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica (gradiente dos eluentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8/2). Foi obtido 62 mg (0,12 mmol, 61%) de produto.

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (509, 5); p.f. (decomp.)=188°C;

R<sub>f</sub>=0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1);

MS (IS): [M+Na]<sup>+</sup>=532; [M-1]<sup>-</sup>=508.

Análise elementar: calculado: C 68,37, H 4,52, N 8,25; encontrado: C 68,41, H 4,50, N 8,27.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ=0,64-0,70 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,05-2,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,84-(2,90-3,12) 3,18 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36-7,58 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>), 7,62 (s, 1H, CH), 7,72-7,78 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,85-7,90 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>),

8,12-8,16 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,54-8,58 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 9,32 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>CRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ=7,0; 30,6; 42,1; 52,6; 77,8; 84,8; 93,6; 113,5; 122,6; 125,2; 126,7; 128,2; 128,5; 128,6; 128,9; 130,2; 130,3; 131,2; 136,0; 143,2; 149,1; 151,0; 152,0; 155,6; 166,9; 169,7; 170,1.

### Exemplo 3

Éster terbutílico do ácido de (3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2084)

A uma solução de 1 g (2,3 mmol de 4b em 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro adicionou-se 1,73 g (4,6 mmol, 2 eq) de PDC. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. No final deste período a reacção foi levada à secura e purificada por cromatografia flash numa coluna de sílica (eluentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 95/5). Obteve-se 726 mg (1,68 mmol, 73%) de produto sob a forma de um sólido amarelo.

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (432,5); p.f. (decomp.)=190°C;

R<sub>f</sub>=0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5);

MS (IS): [MH]<sup>+</sup>=432; [M+Na]<sup>+</sup>=455.

Análise elementar: calculado: C 69,44, H 5,56, N 6,48; encontrado: C 69,46, H 5,55, N 6,51.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ=0,83-0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 9H, t-Bu), 1,95-2,27 (m(multiplete duplo), 2H, CH<sub>2</sub>), 2,91-(2,96-3,01) 3,06 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36 (s, 1H, CH), 7,68-7,75 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,83-7,90 (t, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,97-8,00 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,22-8,25 (d, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8,46 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>).



$^{13}\text{CRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7,5; 28,1; 31,6; 43,7; 50,6; 82,2; 85,2; 94,0; 114,3; 128,5; 128,9; 130,1; 131,2; 131,7; 149,3; 151,8; 153,0; 167,4; 170,2.$

#### Exemplo 4

Ácido (3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético (ST2085)

Dissolveu-se 110 mg (0,25 mmol) de EM 21/2 em 1,5 ml de uma mistura 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /TFA. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente foi evaporado até à secura para dar 94 mg de produto sob a forma de um sólido amarelo (0,25 mmol, rendimento quantitativo).

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  (376,4); p.f. (decomp.)=242°C;

$R_f=0,25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5);

MS (IS):  $[\text{MH}]^+=377$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+=399$ ;  $[\text{M}-1]^- = 375$ .

Análise elementar: calculado: C 67,02, H 4,26, N 7,45; encontrado: C 67,05, H 4,28, N 7,49.

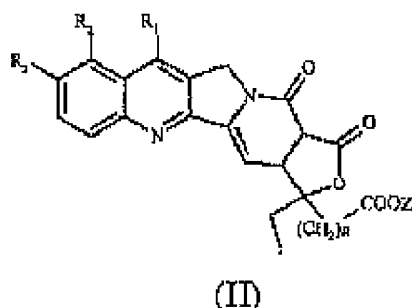
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta=0,64-0,70$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,03-2,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,05-(3,10-3,30) 3,35 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,00-4,75 (larga, 1H, OH), 5,33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,65 (s, 1H, CH), 7,73-7,78 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,84-7,90 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,15-8,18 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,73 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{CRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7,7; 31,2; 41,6; 51,5; 85,3; 94,5; 113,5; 129,0; 129,1; 129,4; 129,8; 131,4; 132,6; 148,8; 152,5; 153,5; 156,0; 167,4; 170,5; 170,6.$

Lisboa, 19 de Setembro de 2008

## Reivindicações

1. Compostos de fórmula geral (II):



em que:

$R_1$  é hidrogénio ou um grupo  $-C(R_5)=N-OR_4$ , em que  $R_4$  é hidrogénio, ou um alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo alqueno  $C_1-C_5$ , ou um grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , ou um grupo cicloalquilo  $(C_3-C_{10})$ -alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo arilo  $C_6-C_{14}$ , ou um grupo arilo  $C_6-C_{14}$ -alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, ou um grupo heterocíclico, ou um grupo heterociclo-alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, contendo o grupo heterocíclico pelo menos um heteroátomo seleccionado entre um átomo de azoto opcionalmente substituído com um grupo alquilo  $(C_1-C_5)$ , e/ou um átomo de oxigénio e/ou de enxofre, o dito alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aril-alquilo, heterociclilo, ou grupos heterociclo-alquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou vários grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em: halogéneo, hidróxilo, alquilo  $C_1-C_5$ , alcóxido  $C_1-C_5$ , fenil, ciano, nitro, e  $-NR_6R_7$ , em que  $R_6$  e  $R_7$ , que podem ser iguais ou diferentes são hidrogénio, grupo alquilo  $(C_1-C_5)$  de cadeia linear, ou ramificada, o grupo  $-COOH$ , ou um dos seus ésteres farmacologicamente aceitáveis; ou o grupo  $-CONR_8R_9$ , em que  $R_8$  e  $R_9$ , que podem ser iguais, ou diferentes, são

hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada; ou  $R_4$  é um aroílo ( $C_6-C_{10}$ ) ou um resíduo arilsulfonilo ( $C_6-C_{10}$ ), opcionalmente substituído com um ou vários grupos seleccionados entre: halogéneo, hidróxilo, alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, alcóxido  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, fenil, ciano, nitro, - $NR_{10}R_{11}$ , em que  $R_{10}$  e  $R_{11}$ , que podem ser iguais, ou diferentes são hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_5$ ) de cadeia linear, ou ramificada; ou  $R_4$  é um resíduo de poliaminoálcool; ou

$R_4$  é um resíduo glicosílico;

$R_5$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, alquenilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ )-alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada, arilo  $C_6-C_{14}$ , aril ( $C_6-C_{14}$ )-alquilo  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada;

$R_2$  e  $R_3$  podem ser iguais, ou diferentes são hidrogénio, hidróxilo, alcóxido  $C_1-C_5$  de cadeia linear, ou ramificada;  $n=1$ , ou 2,

$Z$  é seleccionado entre hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  de cadeia linear, ou ramificada;

os  $N_1$ -óxidos, as misturas racémicas, os seus enantiómeros individuais, os seus diasteriómeros individuais, as suas misturas, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula (II),  $n$  é 1.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2 seleccionados entre o grupo constituído por:

- Ácido {10-[(E)-(ter-butóxiimino)metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético
- Ácido {10-[(E)-[(benzilóxi)imino]metil]-3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético
- Ácido (3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético
- Éster terbutílico do ácido de (3-etil-1,13-dioxo-11,13-dihidro-1H, 3H-furo [3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3-il}acético.

4. Processo para a preparação de compostos de fórmula (II) de acordo com a reivindicação 1, em que  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  e  $R_3$  são definidos acima compreendendo:

- a) redução do grupo ceto na posição 19 da camptotecina, opcionalmente substituída com os significados considerados para  $R_2$  e  $R_3$  para dar o derivado 19,20-dihidróxilo;
- b) tratamento dos derivados obtidos no passo a) com periodato e ácido acético para obter a abertura do anel E;
- c) reacção de Reformatsky com o derivado obtido no passo b);
- d) tratamento do derivado obtido no passo c) com PDC com a formação do anel E, e se desejado,
- e) transformação do grupo Z em hidrogénio.

5. Processo para a preparação de compostos de fórmula (II) de acordo com a reivindicação 1 em que  $R_1$  é um grupo -C( $R_5$ )=N-O- $R_4$  e  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são definidos acima compreendendo:

- a) transformação da camptotecina opcionalmente substituída com os significados considerados para  $R_2$  e  $R_3$  por 7-(dimetóximetil)camptotecina;
- b) redução do grupo ceto na posição 19 da 7-(dimetóximetil)camptotecina opcionalmente substituída com os significados considerados para  $R_2$  e  $R_3$  para dar o derivado 19,20-dihidróxilo;
- c) tratamento do derivado obtido no passo b) com periodato e ácido acético para obter a abertura do anel E;
- d) reacção de Reformatsky com derivado obtido no passo c);
- e) tratamento do derivado obtido no passo d) com PDC com a formação do anel E;
- f) tratamento do composto obtido no passo e) com uma oxima de fórmula  $R_4ONH_2$ , e se desejado,
- g) transformação do grupo Z em hidrogénio.

6. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 como medicamentos.

7. Composição farmacêutica contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1-3 misturados com veículos e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

8. Composição farmacêutica contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1-3 misturados com veículos e excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente em combinação com um outro princípio activo.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o outro princípio activo é um agente anti-cancro.

10. Uso de um composto de acordo com as reivindicações 1-3 para a preparação de um medicamento com actividade de inibição de topoisomerase I.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10 para a preparação de um medicamento útil para o tratamento de tumores.

12. Uso de acordo com a reivindicação 10 para a preparação de um medicamento útil para o tratamento de infecções parasíticas ou virais.

Lisboa, 19 de Setembro de 2008