DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 680

REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS TRICÍCLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Roger John Butlin e Dickson Glarvey, residentes na Inglaterra)

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Grã-Bretanha apresentado em 16 de Agosto de 1990, sob o Nº. 9018044.9.

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3FJ, Inglaterra, (inventores: Roger John Butlin e Dickson Glarvey, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCICLICOS TRICICLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados heterocíclicos tricíclicos e mais particularmente refere-se a derivados heterocíclicos tricíclicos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus esteres hidrolisáveis *in vivo*, os quais possuem actividade anti-cancro devido a uma interacção com uma ou várias das enzimas conhecidas por topoisomerases. A presente invenção refere-se também aos processos para a preparação dos referidos derivados heterocíclicos tricíclicos e às novas composições farmaceuticas que os contêm. A presente invenção também se refere à utilização de uma quantidade dos referidos derivados heterocíclicos tricíclicos que afectam uma topoisomerase de modo a proporcionar um efeito anti-cancro no corpo de um ser humano ou de um animal ou ainda à utilização dos referidos derivados heterocíclicos tricíclicos para a preparação de um medicamento para esse fim.

O grupo de enzimas conhecidas pela designação de topoisomerases, incluindo as topoisomerases I e II, encontra-se implicado nos fenómenos de romper e refazer os cordões simples ou duplos de ADN. Isto pode ser necessário, por exemplo, para modificar a topologia de porções de ADN durante os processos de transcrição e de replicação tais como a catenação e o enlaçamento que são essenciais para a sobrevivência celular [annual Reviews Biochem. 1981, 50, 879 e 1985, 54, 665].

Admite-se que alguns agentes anti-cancro actuem por interacção com as enzimas topoisomerase. Deste modo, a título de exemplo, refere-se que determinados fármacos anti-cancro tais como a doxorubicina, amsacrina, elipticina e etoposido possuem actividade que afecta a topoisomerase II [j. Biol. Chem., 1984a, 259, 9182; Cancer Res., 1986, 46, 2021]. Admite-se que sejam provocados danos ao ADN das células cancerosas através de uma estabilização induzida pelo fármaco, de um complexo de topoisomerase-ADN durante a necessária ruptura da cadeia do ADN. Em consequência fica inibida a reconstituição da cadeia do ADN. O resultado é uma ruptura que danifica a cadeia do ADN a qual em última análise conduz à morte da célula.

Verificou-se já que os fármacos anti-cancro tais como o etoposido proporcionam resultados promissores no tratamento de diversos cancros em seres humanos, tais como o cancro dos alvéolos pulmonares, o cancro testicular, os linfomas e as leucémias (New England J. Med., 1985, 312, 692). Admite-se também que tais fármacos anti-cancro sejam, com a ponderação adequada, eficazes contra outros tipos de cancro tais como o cancro do colon, da bexiga, da mama, dos ovários, do fígado, da prostata, da tiróide e do estômago e ainda contra outros cancros do pulmão para além do cancro das células pequenas do pulmão.

A actividade anti-cancro de compostos tais como o etoposido pode ser avaliada in vitro através da determinação das rupturas do cordão de ADN resultantes da sua interacção com a topoisomerase II, numa cultura celular, através da observação do seus efeito inibidor sobre linhas de células cancerosas tais como a linha celular N417A do cancro dos alvéolos pulmonares e a linha celular L1210 da leucémia dos murga-

nhos, e pode ser avaliada in vivo em murganhos através da inibição do crescimento de tumores tal como os xenotransplantes N417A e L1210 provenientes da injecção de células cancerosas da linha N417A das células pequenas do pulmão ou células da linha L1210 da leucémia dos murganhos.

Em consequência é possível identificar e comparar outros compostos anti-cancro com o conhecido composto etoposido anti-cancro dos seres humanos pela sua capacidade para interactuarem com a topoisomerase II e pela sua actividade in vitro e/ou in vivo relativamente à linha celular N417A do cancro das células pequenas do pulmão e/ou relativamente à linha celular L1210 da leucémia dos murganhos.

Descobriu-se agora que os derivados heterocíclicos tricíclicos da presente invenção interactuam com a topoisomerase II originando rupturas no cordão do ADN e inibindo o crescimento da linha celular cancerosa N417A dos alvéolos pulmonares e da linha celular leucémica L1210, sendo consequentemente valiosa agentes anti-cancro para os animais de sangue quente tais como os seres humanos.

Alguns derivados heterocíclicos tricíclicos que possuem estruturas relacionadas com as estruturas dos derivados heterocíclicos tricíclicos da presente invenção são conhecidos mas admite-se que os derivados heterocíclicos tricíclicos da presente invenção são novos. Deste modo, alguns derivados de 10-alquil-9,10-di-hidroacridin-9-ona para os quais se verificou que possuem actividade anti-vírica, encontram-se descritos na Patente Norte-Americana nº. 4244954; diversos derivados de 1-amino-10-alquil-4-nitro-9,10-di-hidroacridin-9-ona para os quais se verificou que possuem actividade anti-tumor, encontram-se descritos no Pedido de Patente Europeia nº. 0145226; e existe um composto 10-aril-5,10-di-hidro-piridi[2,3--b][1,6]naftiridin-5-ona que se encontra descrito na Patente Norte-americana nº. 4810708.

De acordo com a presente invenção proporciona-se um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I (adiante representada) em que A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidropirid-1-ilo completa um anel benzeno ou piridina, o qual pode suportar facultativamente

1, 2 ou 3 substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxi, amino, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)-amino, di-[alquil(C_1-C_4)]amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo, alquil[C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenil(C_2-C_4)-tio, alquenil(C_2-C_4)-sulfinilo, alquenil[C_2-C_4)-sulfonilo, alquinelo(C_1-C_4)-dioxi, hidroxi-alquilo(C_1-C_4), hidroxi-alquil(C_2-C_4)-tio, hidroxi-alquil(C_2-C_4)-sulfinilo e hidroxi-alquil(C_2-C_4)-sulfonilo, a partir de um grupo de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que X^1 representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo ou imino, m representa um inteiro compreendido entre 2 e 4, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente hidrogénio ou alquilo(C_1-C_4), ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo, ou X^1 representa uma ligação directa, m representa um inteiro compreendido entre 1 e 4 e os radicais R^4 e R^5 possuem qualquer das significações definidas antes,

e a partir de fenil-alquilo(C_1-C_4), fenil-alcoxi(C_1-C_4), fenil-alquil(C_1-C_4)-tio, fenil-alquil(C_1-C_4)-sulfinil e fenil-alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, e em que qualquer dos referidos substituintes que incorpora um grupo fenilo pode opcionalmente suportar um substituinte halogéneo, alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);

os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi-(C_1-C_4);

e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável <u>in vivo</u>.

Por razões de conveniência as fórmulas químicas agora referidas encontram-se mais adiante identificadas por numeração romana em folha separada.

Na presente memória descritiva o termo genérico "alquilo" engloba simultaneamente os grupos alquilo de cadeia linear e de cadeia ramificada. Contudo, as referências a grupos alquilo individuais tais como "propilo" são específicas

para a versão de cadeia linear apenas e as referências a grupos alquilo individuais de cadeia ramificada tais como "isopropilo" são específicas apenas da versão de cadeia ramificada. Aplica-se uma convenção análoga aos outros termos genéricos.

As significações adequadas para os termos genéricos anteriormente referidos englobam as que a seguir se indicam.

Uma significação adequada para o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A é, por exemplo, 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo, 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo, 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,7]naftiridin-10-ilo, 10-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,6]naftiridin-5-ilo ou 10-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,5]naftiridin-5-ilo.

As significações adequadas para os substituintes que podem estar presentes no radical heterocíclico tricíclico, ou sempre que for apropriado para um substituinte num substituinte que incorpore um grupo fenilo englobam, por exemplo:

no caso de um átomo halogéneo:	fluoro, cloro e bromo;
no caso de um grupo alquilo-(C_1-C_4):	metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo;
no caso de um grupo alquenilo(C_2-C_4):	vinilo e alilo;
no caso de um grupo alquinilo(C_2-C_4):	etinilo e 2-propinilo;
no caso de um grupo alcoxi-(C_1-C_4):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi;
no caso de um grupo alquil-(C_1-C_4)amino:	metilamino, etilamino, propilamino e isopropilamino;
no caso de um grupo di-[alquil(C_1-C_4)amino:	dimetil-amino e dietil-amino;
no caso de um grupo 4-[alquil(C_1-C_4)piperazin-1-ilo:	4-metil-piperazin-1-ilo e 4-etilpiperazin-1-ilo;
no caso de um grupo alquil(C_1-C_6)tio:	metil-tio, etil-tio, propil-tio, isopropil-tio, butil-tio, isobutil-tio, pentil-tio e isopentil-tio;

no caso de um grupo alquil-(C_1-C_6)sulfinilo:	metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, propil-sulfinilo, isopropil-sulfinilo, butil-sulfinilo, isobutilo--sulfinilo, pentil-sulfinilo e isopentil-sulfinilo;
no caso de um grupo alquil-(C_1-C_6)-sulfonilo:	metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, propil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, butil-sulfonilo, isobutil--sulfonilo, pentil-sulfonilo e isopentil-sulfonilo;
no caso de um grupo alquenil(C_2-C_4)-tio:	vinil-tio e alil-tio;
no caso de um grupo alquenil(C_2-C_4)sulfinilo:	vinil-sulfinilo e alil-sulfinilo;
no caso de um grupo alquenil(C_2-C_4)sulfonilo:	vinil-sulfonilo e alil-sulfonilo;
no caso de um grupo alquileno(C_1-C_4)dioxi:	metileno-dioxi e etileno-dioxi;
no caso de um grupo hidroxi-alquilo(C_1-C_4):	hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo e 3-hidroxi-propilo;
no caso de um grupo hidroxi-alquilo(C_2-C_4)tio:	2-hidroxi-etil-tio e 3-hidroxi--propil-tio;
no caso de um grupo hidroxi-alquilo(C_2-C_4)-sulfinilo:	2-hidroxi-etil-sulfinilo e 3-hidroxi-propil-sulfinilo;
no caso de um grupo hidroxi-alquil(C_2-C_4)-sulfonilo:	2-hidroxi-etil-sulfonilo e 3-hidroxi-propil-sulfonilo;
no caso de um grupo fenil--alquilo(C_1-C_4):	benzilo, fenetilo e 3-fenil-propilo;
no caso de um grupo fenil--alcoxi(C_1-C_4):	benzil-oxi, 2-fenil-etoxi e 3-fenil-propoxi;
no caso de um grupo fenil--alquil(C_1-C_4)tio:	benzil-tio, 2-fenil-etil-tio e 3--fenil-propil-tio;
no caso de um grupo fenil--alquil(C_1-C_4)sulfinilo:	benzil-sulfinilo, 2-fenil-etil--sulfinilo e 3-fenil-propil-sulfinilo;
no caso de um grupo fenil--alquil(C_1-C_4)sulfonilo:	benzil-sulfonilo, 2-fenil-etil--sulfonilo e 3-fenil-propil-sulfonilo.

No caso de um substituinte no radical heterocíclico tricíclico ser um grupo de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, então uma significação adequada para os radicais R^4 ou R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, no caso de cada um deles representar um grupo alquilo(C_1-C_4) é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo ou butilo; e no caso de os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definirem um anel 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo então, uma significação adequada para o referido grupo alquilo-(C_1-C_4) é, por exemplo, metilo, etilo ou propilo.

Uma significação adequada para os radicais R^1, R^2 ou R^3 quando qualquer deles representa um grupo alquilo(C_1-C_4) é, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo ou isopropilo; e no caso de qualquer deles representar um grupo alcoxi(C_1-C_4) é, por exemplo, um grupo metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

Um sal adequado farmaceuticamente aceitável de um derivado heterocíclico tricíclico da presente invenção é, por exemplo, um sal por adição de ácido de um derivado heterocíclico tricíclico da presente invenção que seja suficientemente alcalino, por exemplo, um sal por adição de ácido com um ácido inorgânico ou orgânico tal como o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, trifluoro-acético, cítrico ou maleico; ou, por exemplo, um sal de um derivado heterocíclico tricíclico da presente invenção com acidez suficiente, por exemplo, um sal de um metal alcalino ou alcalino-terroso tal como o sal de cálcio ou de magnésio, ou um sal de amónio, ou um sal com uma base orgânica tal como a metil-amina, a dimetil-amina, a trimetil-amina, a piperidina, a morfolina ou a tris-(2-hidroxi-etil)amina.

Um ester adequado hidrolisável <u>in vivo</u> de um derivado heterocíclico tricíclico da presente invenção, isto é, um ester farmaceuticamente aceitável que seja hidrolisado no corpo de um ser humano ou de um animal para originar o composto original é, por exemplo, um ester formado pela reacção de um grupo hidroxi fenólico no derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I com um ácido farmaceuticamente aceitável. Os grupos ester adequados hidrolisáveis <u>in vivo</u> englobam, por exem

plo, os grupos alcanoil(C_1-C_6)oxi tais como acetoxi, propionil--oxi e pivaloil-oxi, benzoil-oxi, os grupos alcoxi(C_1-C_4)carbonil-oxi tal como etoxi-carbonil-oxi, os grupos N-alquil(C_1-C_4)-carbamoil-oxi tal como N-etil-carbamoil-oxi, ou os grupos N,N--di[alquil(C_1-C_4)]carbamoil-oxi tal como N,N-dimetil-carbamoil--oxi. Outros esteres adequados hidrolisáveis in vivo podem ser formados pela reacção de um grupo hidroxi fenólico no derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I com um ácido inorgânico adequado farmaceuticamente aceitável tal como o ácido sulfúrico ou fosfórico, ou um seu sal de um metal alcalino ou alcalino--terroso ou de amónio tal como um sal mono- ou, sempre que for apropriado, di-catiónico, por exemplo, um sal de sódio, de cálcio, de magnésio ou de amónio. Esses esteres hidrolisáveis in vivo podem ser identificados administrando um ester a um animal de ensaio, por exemplo, pelas vias convencionais oral, subcutânea ou intravenosa e determinando depois a quantidade de composto fenólico original existente nos fluídos corporais do animal de ensaio, por exemplo, no seu sangue.

Os novos compostos particulares da presente invenção são, por exemplo, os derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I em que:-

(a) o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4--oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A é 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo, 5-oxo-5,10,di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo, 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,7]naftiridin-10--ilo, 10-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,6]naftiridin-5-ilo ou 10-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,5]-naftiridin-5-ilo; e os substituintes facultativos no heterociclo tricíclico, R^1, R^2 e R^3, podem possuir qualquer das significações definidas antes;

(b) o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4--oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A é 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo; e os substituintes facultativos no heterocíclico tricíclico, R^1, R^2 e R^3, possuem qualquer das significações definidas antes;

(c) o radical heterocíclico tricíclico suporta um ou dois substituintes facultativos seleccionados entre aqueles que fo-

ram anteriormente definidos; e o radical heterocíclico tricíclicos, R^1, R^2 e R^3, possuem qualquer das significações definidas antes; ou

(d) os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo metoxi ou etoxi, e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio; e o radical heterocíclico tricíclico e correspondentes substituintes facultativos possuem qualquer das significações definidas antes;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo.

Um composto particular da presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidropirid-1-ilo completa um anel benzeno ou piridina, o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxi, amino, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)amino, di-[alquil(C_1-C_4)]amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo, alquilo(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo e alquileno(C_1-C_4)dioxi, a partir de um grupo de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que X^1 representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo ou imino, m representa um inteiro compreendido entre 2 e 4, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4), ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo, e a partir de um grupo fenil-alquilo(C_1-C_4), fenil-alcoxi(C_1-C_4), fenil-alquil(C_1-C_4)tio, fenil-alquil(C_1-C_4)sulfinilo e fenil-alquil(C_1-C_4)sulfonilo, e em que qualquer dos referidos substituintes que contenha um grupo fenilo pode suportar facultativamente um substituinte halogéneo, alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);

os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);

e o radical R^3 representa o átomo de hi

drogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo.

Um composto particular da presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que A em conjunto com o grupo venileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo completa um anel benzeno ou piperidina, o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, propil-tio, isopropil-tio, isobutil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, vinil-tio, vinil-sulfinilo, vinil-sulfonilo, metilenodioxi, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etil-tio, 2-hidroxi-etil-sulfinilo e 2-hidroxi-etil-sulfonilo, a partir de um grupo de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, em que X^1 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo ou imino, m representa o inteiro 2 ou 3, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo, ou X^1 representa uma ligação directa, m representa um inteiro compreendido entre 1 e 3 e os radicais R^4 e R^5 possuem qualquer das significações definidas antes, e a partir de um grupo benzilo, fenetilo, benzil-oxi e benzil-tio e em que qualquer dos referidos substituintes que possuam um grupo fenilo pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxi;

os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;

e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo.

Outro composto particular da presente invenção é coonstituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo completa um anel benzeno ou piridina; o radical heterocíclico tricíclico assim definido pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, propil-tio, isopropil-tio, isobutil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo e metileno-dioxi, a partir de um grupo de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que X^1 representa oxi, tio ou imino, m representa o inteiro 2 e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo, e a partir de benzilo, fenetilo, benzil-oxi e benzil-tio e em que qualquer dos referidos substituintes que contenham um grupo fenilo pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxi;

os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;

e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu ester hidrolisável in vivo.

Um composto preferencial de acordo com a presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A representar o grupo 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo, o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, hidroxi, metoxi, etoxi, metil-tio, etil-tio,

isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-dimetil-amino-etoxi, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-dimetil-amino-etil-amino e benzil-tio;
R^1 representa um radical metilo, etilo, metoxi ou etoxi;
R^2 representa um radical metilo, etilo, metoxi ou etoxi; e
R^3 representa o átomo de hidrogénio;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo.

Outro composto preferencial de acordo com a presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A representa 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, etinilo, metoxi, etoxi, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, vinil-tio, vinil-sulfinilo, vinil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-hidroxi-etil-tio, 2-amino-etoxi, 2-dimetil-amino-etoxi, 2-dietil-amino-etoxi, 2-amino-etil-tio, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-dietil-amino-etil-tio, 2-amino-etil-sulfinilo, 2-dimetil-amino-etil-sulfinilo, 2-dietil-amino-etil-sulfinilo, 2-amino-etil-sulfonilo, 2-dimetil-amino-etil-sulfonilo, 2-dietil-amino-etil-sulfonilo, 2-dimetil-amino-etil-amino e benzil-tio;
R^1 representa o grupo metoxi;
R^2 representa o grupo metoxi; e
R^3 representa o átomo de hidrogénio;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo.

Um composto especialmente preferencial de acordo com a presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A representa o grupo 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo-5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]naftiridin-10-ilo, o qual pode suportar facultativamente um substituinte selecciona-

do entre cloro, metil-tio, metileno-dioxi e 2-dimetil-amino-etil-tio;

R^1 representa o grupo metoxi;

R^2 representa o grupo metoxi; e

R^3 representa o átomo de hidrogénio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto especialmente preferencial de acordo com a presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A representa 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo o qual suporta um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, hidroxi, metoxi, metil-tio, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-amino-etoxi, 2-amino-etil-tio, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-amino-etil-sulfonilo e 2-dimetil-amino-etil-sulfonilo;

R^1 representa o grupo metoxi;

R^2 representa o grupo metoxi; e

R^3 representa o átomo de hidrogénio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto especialmente preferencial de acordo com a presente invenção é constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e por A representa 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo o qual suporta um substituinte na posição 3 seleccionado entre fluor, cloro, hidroxi, metoxi, metil-tio, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-amino-etoxi, 2-amino-etil-sulfonilo e 2-dimetil-amino-etil-sulfonilo, ou um substituinte 2,3-metileno-dioxi;

R^1 representa um grupo metoxi;

R^2 representa um grupo metoxi; e

R^3 representa o átomo de hidrogénio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos específicos especialmente preferenciais da presente invenção englobam, por exemplo, os seguintes derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis:

3-cloro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin

-9-ona,
10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-2,3-metileno-dioxi-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona;
10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-5,10-di-hidrobenzo-[b][1,8]-naftiridin-5-ona,
3-fluoro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
3-cloro-2-fluoro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
3-hidroxi-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(piperazin-1-il)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
3-(2-dimetil-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,
3-(2-amino-etoxi)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona, e
3-(2-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona.

É possível preparar um composto da presente invenção constituído por um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável <u>in vivo</u> por um processo conhecido que seja aplicável à preparação de compostos estruturalmente afins. Esses procedimentos constituem outro aspecto da presente invenção e são ilustrados pelos exemplos representativos que se seguem nos quais, salvo quando especificado de outro modo, os símbolos A, R^1, R^2, R^3, X^1, m, R^4 e R^5 possuem as significações anteriormente definidas.

(a) fazendo o acoplamento de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III em que Z representa um grupo removível; desde que o grupo hidroxi fenólico no composto de fórmula III e qualquer grupo amino, alquil-amino, piperazinilo ou outro grupo hidroxi nos compostos de fórmulas II e III possa ser protegido

por um grupo de protecção convencional ou em alternativa qualquer desses grupos não necessite de ser protegido, após o que se fará a remoção desse grupo de protecção por qualquer processo convencional.

Um grupo Z removível adequado é, por exemplo, um átomo de halogéneo ou um grupo sulfonilo ou sulfonil-oxi, tal como o cloro, bromo, iodo, mesilo, metano-sulfonil-oxi e tolueno-p-sulfonil-oxi.

A reacção de acoplamento efectua-se preferencialmente em presença de uma base adequada tal como, por exemplo, um carbonato, um alcóxido(C_1-C_4), um hidróxido ou um hidreto de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso, por exemplo, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, o etóxido de sódio, o butóxido de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio, ou, por exemplo, uma base constituída por uma amina orgânica tal como, por exemplo, a piridina, a lutidina, a colidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, morfolina ou diazabiciclo[5.4.0.]undec-7-eno.

A reacção de acoplamento efectua-se convenientemente num solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, dimetil-sulfóxido, acetona, 1,2-dimetoxi-etano ou tetra-hidrofurano, a uma temperatura compreendida por exemplo entre -10ºC e 150ºC e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela.

Em alternativa é possível efectuar a reacção de acoplamento utilizando um catalisador de transferência de fase, por exemplo, um sal de tetra-alquil(C_1-C_4)-amónio tal como o hidróxido ou o hidrogeno-sulfato de tetrabutil-amónio, um hidróxido de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso adequado conforme anteriormente definido e um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, o cloreto de metileno ou metil-etil-cetona, e a uma temperatura compreendida no intervalo entre 10ºC e 140ºC e convenientemente a uma temperatura de cerca de 70ºC.

Um grupo de protecção adequado para o grupo hidroxi fenólico no composto de fórmula III é, por exemplo, um grupo aril-metilo (especialmente benzilo), um grupo tri

-alquil(C_1-C_4)-sililo (especialmente trimetil-sililo ou terc-butil-dimetil-sililo), um grupo aril-dialquil(C_1-C_4)-sililo (especialmente dimetil-fenil-sililo), um grupo diaril-alquil(C_1-C_4)-sililo (especialmente terc-butil-difenil-sililo), um grupo alquilo(C_1-C_4) (especialmente metilo e isopropilo), um grupo alquenilo(C_2-C_4) (especialmente alilo), um grupo alcoxi(C_1-C_4)metilo (especialmente metoxi-metilo) ou um grupo tetra-hidro-piranilo (especialmente tetra-hidro-piran-2-ilo). As condições de desprotecção para os grupos de protecção anteriores variarão necessáriamente com a escolha do grupo de protecção. Assim, por exemplo, é possível remover um grupo aril-metilo tal como o grupo benzilo, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador tal como o paládio-em-carvão. Em alternativa é possível remover um grupo trialquil-sililo ou aril-dialquil-sililo tal como o grupo terc-butil-dimetil-sililo ou o grupo dimetil-fenil-sililo, por exemplo, por tratamento com ácido adequado tal como o ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico ou trifluoro-acético, ou com um fluoreto de um metal alcalino ou de amónio tal como o fluoreto de sódio ou, de preferência, o fluoreto de tetrabutil-amónio. Em alternativa é possível remover um grupo alquilo, por exemplo, por tratamento com um alquil(C_1-C_4)-sulfeto de um metal alcalino tal como o tio-etóxido de sódio ou, por exemplo, por tratamento com um diaril-fosfeto de um metal alcalino tal como o difenil-fosfeto de lítio ou, por exemplo, por tratamento com um tri-haleto de boro ou de alumínio tal como o tribrometo de boro. Em alternativa é possível remover um grupo alquenilo(C_2-C_4), por exemplo, por tratamento com um catalisador organometálico tal como um catalisador de organo-paládio, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), em presença de um nucleofilo de carbono tal como o carbanião formado a partir de um ácido fraco tal como o ácido de Meldrum. Em alternativa é possível remover um grupo alcoxi(C_1-C_4)metilo ou tetra-hidro-piranilo, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado tal como o ácido clorídrico ou o ácido trifluoro-acético.

Um grupo de protecção adequado para um grupo amino, alquil-amino ou piperazinilo é, por exemplo, um grupo acilo, por exemplo, um grupo alcanoilo(C_2-C_4) (especialmente o acetilo), um grupo alcoxi(C_{1-C4})carbonilo (especialmen-

te os grupos metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo ou terc-butoxi--carbonilo), um grupo aril-metoxi-carbonilo (especialmente o grupo benzil-oxi-carbonilo) ou um grupo aroilo (especialmente um grupo benzoilo). As condições de desprotecção para os grupos de protecção anteriores variam necessariamente com a selecção do grupo de protecção. Assim, por exemplo, é possível remover um grupo acilo tal como um grupo alcanoilo ou alcoxi-carbonilo ou um grupo aroilo, por exemplo, por hidrolise com uma base adequada tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo, o hidróxido de lítio ou de sódio. Em alternativa é possível remover um grupo acilo tal como o grupo terc-butoxi-carbonilo, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado tal como o ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou com o ácido trifluoro-acético, e é possível remover um grupo aril-metoxi-carbonilo tal como o grupo benzil-oxi-carbonilo, por exemplo, por hidrogenação com um catalisador tal como o paládio-em-carvão.

Um grupo de protecção adequado para um grupo hidroxi é, por exemplo, um grupo acilo, por exemplo um grupo alcanoilo(C_2-C_4) (especialmente o grupo acetilo), um grupo aroilo (especialmente o grupo benzoilo) ou um grupo aril-metilo (especialmente o grupo benzilo). As condições de desprotecção para os grupos de protecção anteriores variarão necessariamente com a selecção do grupo de protecção. Assim, por exemplo, é possível remover um grupo acilo tal como um grupo alcanoilo ou um grupo aroilo, por exemplo, por hidrolise com uma base adequada tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo, o hidróxido de lítio ou de sódio. Em alternativa é possível remover um grupo aril-metilo tal como o grupo benzilo, por exemplo, por hidrogenação com um catalisador tal como o paládio-em--carvão.

Os materiais de partida de fórmulas II e III podem ser obtidos recorrendo a procedimentos normalizados da química orgânica. A preparação desses materiais de partida encontra-se descrita, apenas com objectivos ilustrativos, nos exemplos não limitativos adiante descritos. Em alternativa, os materiais de partida necessários são obtidos por procedimentos análogos ou através de modificações desses procedimentos facilmente executados por um normal especialista em química orgânica.

(b) fazendo a ciclização de um composto de fórmula IV em que Z representa um grupo removível conforme anteriormente definido.

A reacção de ciclização efectua-se preferencialmente em presença de uma base adequada tal como, por exemplo, um alcóxido(C_1-C_4), hidróxido ou hidreto de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso, por exemplo, o etóxido de sódio, o butóxido de potássio, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio. A reacção de ciclização efectua-se convenientemente num solvente ou num diluente inerte adequado, por exemplo, utilizando N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, dimetil-sulfóxido, acetona, 1,2-dimetoxi-etano ou tetra-hidrofurano, e a uma temperatura compreendida por exemplo entre -10 e 150ºC e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela.

O material de partida de fórmula IV pode ser obtido recorrendo a procedimentos normalizados da química orgânica. A preparação desses materiais de partida encontra-se descrita, apenas com objectivos ilustrativos, nos Exemplos não limitativos adiante descritos. Em alternativa, os materiais de partida necessários são obtidos utilizando procedimentos análogos ou suas modificações, os quais são do conhecimento de qualquer normal especialista em química orgânica.

(c) no caso de se pretender preparar um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte hidroxi ou hidroxi substituído, um substituinte amino ou amino substituído ou um substituinte mercapto substituído, faz-se a reacção de deslocamento de um composto de fórmula I o qual suporta um substituinte Z removível conforme anteriormente definido, com um álcool, uma amina ou um tiol adequados.

A reacção de deslocamento efectua-se preferencialmente em presença de uma base tal como anteriormente definido e num solvente ou num diluente inerte adequado, por exemplo, utilizando N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, dimetil-sulfóxido, N-metil-pirrolidin-2-ona, acetona, tetra-hidrofurano ou etanol, e a uma temperatura compreendida por exemplo entre 10 e 150ºC e convenientemente à temperatura ambiente ou próxima dela.

(d) no caso de se pretender preparar um composto de fórmula I

em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte constituído por um grupo sulfinilo ou sulfonilo, faz-se a oxidação de um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte adequado contendo um grupo tio.

Um agente de oxidação adequado é, por exemplo, qualquer agente conhecido na especialidade para a oxidação de um grupo tio para proporcionar um grupo sulfinilo e/ou sulfonilo, por exemplo, o peróxido de hidrogénio, um perácido (tal como o ácido 3-cloro-peroxi-benzóico ou o ácido peroxi-acético), um peroxi-sulfato de um metal alcalino (tal como o peroxi-monossulfato de potássio), o trióxido de crómio ou oxigénio no estado gasoso em presença de platina. A oxidação efectua-se geralmente sob condições tão suaves quanto possível e com a necessária quantidade estequimétrica de agente oxidante no sentido de reduzir o risco de hiperoxidação e danificação dos outros grupos funcionais. De um modo geral efectua-se a reacção num solvente ou num diluente adequado tal como o cloreto de metileno, o clorofórmio, a acetona, o tetra-hidrofurano ou o éter terc-butil-metílico e a uma temperatura que pode ser aproximadamente a temperatura ambiente ou seja, no intervalo compreendido entre 15 e 35ºC. No caso de se pretender um composto que suporte um grupo sulfinilo é possível utilizar também um agente oxidante mais suave, por exemplo, o metaperiodato de sódio ou de potássio, convenientemente num solvente polar tal como o ácido acético ou o etanol. Faz-se observar que no caso de se pretender um composto de fórmula I que contenha um grupo sulfonilo, é possível obtê-lo por oxidação do correspondente composto de grupo sulfinilo e também a partir do correspondente composto de grupo tio.

(e) no caso de se pretender preparar um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte de fórmula: $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ e X^1 representa um grupo oxi, tio ou imino, faz-se a alquilação de um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte de fórmula $-X^1-H$, com um composto de fórmula: $Z-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que Z representa um grupo removível.

A reacção de alquilação efectua-se pre-

ferencialmente em presença de uma base adequada tal como anteriormente definido e num solvente ou num diluente inerte adequado tal como a N,N-dimetil-formamida, a N,N-dimetil-acetamida, o dimetil-sulfóxido, a N-metil-pirrolidin-2-ona, a acetona ou o tetra-hidrofurano, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 10 e 150ºC e convenientemente a uma temperatura próximo de 60ºC.

(f) no caso de se pretender preparar um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta um substituinte amino, faz-se a redução de um composto de fórmula I em que o derivado heterocíclico tricíclico suporta o substituinte nitro.

Um agente de redução adequado é, por exemplo, qualquer agente conhecido na especialidade para a redução de um grupo nitro de modo a proporcionar um grupo amino. Assim, por exemplo, é possível efectuar a redução por hidrogenação de uma solução do composto de grupo nitro num solvente ou num diluente inerte em presença de um catalisador de um metal adequado, por exemplo, platina metálica finamente dividida (obtida pela redução do óxido de platina in situ). Um solvente ou um diluente inerte adequado é, por exemplo, um álcool, por exemplo, o metanol, o etanol ou o isopropanol, ou um éter, por exemplo o tetra-hidrofurano.

Um outro agente de redução adequado é, por exemplo, um metal activado tal como o estanho activado o qual pode ser produzido, por exemplo, por tratamento de um sal de estanho tal como o cloreto estanhoso com um agente de redução tal como um hidreto de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso, por exemplo, o boro-hidreto de sódio. Deste modo, é possível efectuar a redução, por exemplo, agitando uma mistura do composto do grupo nitro e de metal activado num solvente ou num diluente adequado tal como um álcool, por exemplo, o metanol ou o etanol a uma temperatura compreendida por exemplo entre 10 e 150ºC aproximadamente e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela.

No caso de se pretender obter um sal farmaceuticamente aceitável de um dos novos compostos de fórmula I, é possível prepará-lo, por exemplo, fazendo reagir um

desses compostos com um ácido ou com uma base adequados recorrendo a um procedimento convencional.

No caso de se pretender obter um ester hidrolisável in vivo de um dos novos compostos de fórmula I, é possível prepará-lo, por exemplo, fazendo reagir um desses compostos com um reagente de esterificação adequado recorrendo a um procedimento convencional.

Muitos dos intermediários de fórmulas II e III são novos e consequentemente constituem um aspecto adicional da presente invenção.

Conforme anteriormente descrito os derivados heterocíclico tricíclicos de fórmula I são susceptíveis de interactuar com a enzima topoisomerase II pelo que são valiosos como agentes anti-cancro em seres humanos ou animais que necessitem desse tipo de tratamento. Os métodos de rastreio in vitro e in vivo para agentes anti-cancro que utilizam linhas celulares cancerosas de origem humana ou animal são bem conhecidos pelos especialistas na matéria e encontram-se dentro do domínio de competência do grupo de pesquisa implicado na descoberta de novos agentes anti-cancro. Como exemplos desses métodos de rastreio refere-se os seguintes: um ensaio in vivo implicando a linha celular leucémica L1210 (Pedido de Patente Europeia nº. 0165592); e um ensaio in vivo implicando a linha celular leucémica dos murinos P388 e os ensaios in vitro implicando diversas linhas celulares de tumores (Pedido de Patente Europeia nº. 0329108), Os efeitos da interacção de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I com a topoisomerase II podem ser demonstrados utilizando um ou vários dos procedimentos de ensaio adiante especificados:

(a) um ensaio in vitro que determina a capacidade de um composto testado para interactuar com a enzima topoisomerase II obtida numa forma parcialmente purificada a partir de células humanas do carcinoma cervical HeLa desenvolvidas em cultura celular. As aliquotas da topoisomerase II assim obtidas foram adicionadas a uma mistura de ADN plasmídico (0,5 ng de um plasmído PuC18 linearizado marcado com [^{32}P]-ATP], de composto de ensaio (dissolvido em dimetil-sulfóxido) e de uma solução tampão convencional contendo sais essenciais, albumina do soro de bovino,

ATP, EDTA e 2-mercapto-etanol. A mistura foi incubada à temperatura de 30ºC durante 10 minutos. Adicionou-se sequencialmente dodecil-sulfato de sódio e proteinase K para proporcionar concentrações finais de 1% p/v e 2 mg/ml respectivamente e depois aqueceu-se a mistura à temperatura de 45ºC para se efectuar a proteolise. Analisou-se a mistura resultante por electroforese em gel de poliacrilamida para um valor de pH 8,3 e sob a tensão de 450 Volts durante uma hora. Depois procedeu-se à fixação do gel, seecou-se e estabeleceu-se um autoradiograma para se determinar a intensidade da fragmentação do ADN.

(b) qualquer ensaio que determine a capacidade de um composto testado para inibir o desenvolvimento da linha celular cancerosa N417A das células pequenas do pulmão numa cultura celular. O teste é idêntico ao descrito por T. Mosmann (J. Immunol. Meths., 1983, 65, 55-63), mas utilizando o método do sal de tetrazólio de J. Carmichael et al. (J. Cancer Res., 1987, 47, 936-942) para avaliar a capacidade redutora de qualquer células viáveis.

(c) um ensaio que determine a capacidade de um composto testado para inibir o desenvolvimento da linha celular leucémica L1210 dos murganhos em cultura celular. O teste é idêntico ao descrito na Patente Inglesa nº. 2065653B; e ao descrito em J. Med. Chem., 1985, 28, 1468.

(d) um ensaio que determine a capacidade de um composto testado para conseguir um efeito anti-cancro in vivo conforme demonstrado pelo retardamento no desenvolvimento de tumores induzido em dois grupos de murganhos por injecção de células cancerosas da linha N417A das células pequenas do pulmão. A velocidade de crescimento dos tumores assim induzidos é monitorizada num dos grupos de murganhos que serve como grupo de controlo. O outro grupo de murganhos é tratado com uma dose do composto de ensaio. A comparação das velocidades de crescimento nos dois grupos de animais permite demonstrar o efeito anti-cancro.

(e) um ensaio que determine a capacidade de um composto testado para proporcionar um efeito anti-cancro in vivo conforme demonstrado por um acréscimo no tempo de sobrevivência de murganhos inoculados com células leucémicas da linha L1210 dos murganhos.

Embora as propriedades farmacológicas

dos compostos de fórmula I variem com modificações estruturais conforme é de prever, a actividade possuída pelos compostos de fórmula I pode ser demonstrada de uma forma geral para os seguintes valores de concentração ou dose, em um ou em vários dos testes anteriormente referidos desde (a) até (e):

Teste a: actividade significativa para o valor aproximado de 100 uM equivalente ao que se consegue com o etopósido para uma concentração compreendida por exemplo entre 10 e 200 uM;

Teste b: valor CI_{50} no intervalo compreendido entre 0,1 e 40 uM;

Teste c: valor CI_{50} compreendido no intervalo entre 0,1 e 50 uM;

Teste d: retardamento do crescimento obtido com uma dose compreendida, por exemplo, entre 1 e 200 mg/kg/dia;

Teste e: tempo de sobrevivência acrescido para uma dose compreendida, por exemplo, entre 1 e 200 mg/kg/dia.

Deste modo, a título de exemplo, o composto 3-cloro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro--acridin-9-ona possui uma actividade significativa no Teste (a) para uma concentração de 100 uM que é equivalente à que possui o etopósido para uma concentração de 25 uM e possui um valor CI_{50} para uma concentração de 0,4 uM comparativamente com a linha celular cancerosa N417A das células pequenas do pulmão [Teste (b)]; o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-5,10-di--hidro-benzo[b][1,8]naftiridin-5-ona possui uma actividade significativa no Teste (a) para uma concentração de 100 uM que é equivalente à que possui o etopósido para uma concentração de 50 uM e possui um valor CI_{50} para uma concentração de 3,7 uM no Teste (b); o composto 3-(2-dimetil-amino-etil-sulfonil)-10-(4--hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona possui uma actividade significativa no Teste (a) para uma concentração de 100 uM que é equivalente à que possui o etopósido para uma concentração de 100 uM e possui um valor CI_{50} para uma concentração de 0,8 uM no Teste (b).

De acordo com um aspecto adicional a

presente invenção proporciona uma composição farmaceutica que incorpora um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo em associação com um diluente ou com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A composição pode ser apresentada sob uma forma adequada para administração oral, por exemplo, sob a forma de pastilhas ou cápsulas; ou sob uma forma especialmente adequada para injecção parenteral (incluindo a administração intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão) sob a forma de uma solução, suspensão ou emulsão estéril; ou sob uma forma para administração tópica, por exemplo, sob a forma de um unguento ou de um creme; ou sob uma forma para administração rectal tal como um supositório.

De um modo geral as composições anteriores podem ser preparadas por um processo convencional utilizando excipientes convencionais.

Os derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I serão normalmente administrados a um animal de sangue quente numa dose unitária compreendida entre 50 e 5000 mg por metro quadrado de superfície corporal do animal, isto é, aproximadamente entre 1 e 100 mg/kg, o que normalmente proporciona uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dosagem unitária tal como uma pastilha ou uma cápsula conterá normalmente, por exemplo, entre 1 e 250 mg de ingrediente activo. Preferencialmente utiliza-se uma dose compreendida entre 1 e 100 mg/kg. Todavia a dose diária variará necessáriamente consoante o paciente tratado, a via particular de administração e com a gravidade da doença que se pretende tratar. Consequentemente a dosagem óptima será determinada por um especialista que efectue o tratamento de qualquer paciente particular. O tratamento anti-cancro anteriormente definido pode ser aplicado como uma forma de terapia isolada ou pode implicar, para além dos derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I, uma ou várias substâncias anti-cancro seleccionadas, por exemplo, entre inibidores mitóticos, por exemplo a vin-blastina; agentes de alquilação, por exemplo, cis-platina, carbo-platina e ciclo-fosfamida; anti-metabolitos, por exemplo, 5-fluoro-uracilo, citosina, arabino-

sido e hidroxi-uréia; inibidores da síntase do timidilato tais como os descritos na Patente Inglesa nº. 2188319B; antibióticos de intercalação, por exemplo, a adriamicina e a bleomicina; enzimas, por exemplo, a asparaginase; outros inibidores da toposiomerase, por exemplo, o etopósido e os modificadores das respostas biológicas, por exemplo, o interferão. Este tipo de tratamento conjunto pode ser efectuado através de um doseamento simultâneo, sequencial ou separado dos diferentes componentes individuais do tratamento. Em conformidade com este aspecto da presente invenção proporciona-se um produto farmaceutico que incorpora um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo e uma substância adicional anti-tumor, conforme definido antes, para o tratamento conjunto do cancro.

De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo para utilização num método de tratamento terapêutico de seres humanos ou animais.

De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se a utilização de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo para a preparação de um medicamento para utilização na produção de um efeito anti-cancro em seres humanos ou animais.

De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um método para produzir um efeito anti-cancro em seres humanos ou animais que necessitem desse tipo de tratamento o qual consiste em administrar aos referidos seres humanos ou animais uma quantidade de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu ester hidrolisável in vivo que afecte a topoisomerase.

Os derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I são valiosos contra uma ampla variedade de cancros. Os agentes etopósido anti-cancro é conhecido pelo facto de possuir uma actividade que afecta a topoisomerase II e por proporcionar resultados promissores no tratamento de diversos cancros

dos seres humanos tal como o cancro das células pequenas do pulmão, o cancro do testículo, linfomas e leucémias. Consequentemente é razoável admitir que os derivados heterocíclicos tricíclicos de fórmula I possuam actividade anti-cancro contra esses cancros, Para além disso é de admitir, uma vez que o tecido canceroso exige necessariamente a actividade funcional das topoisomerases para um crescimento contínuo, que um composto que possua a capacidade de induzir rupturas no cordão do ADN seja eficaz contra outros cancros tais como o cancro do colon, da bexiga, da mama, dos ovários, do fígado, da prostata, da tiróide e do estômago e ainda contra outros cancros do pulmão para além do cancro das células pequenas do pulmão.

A presente invenção será seguidamente ilustrada por exemplos não limitativos nos quais, salvo quando especificado de outro modo:

(i) as evaporações foram efectuadas por evaporação rotativa *in vacuo* e os procedimentos de execução foram efectuados após a remoção dos sólidos residuais por filtração;

(ii) as operações foram efectuadas à temperatura ambiente, isto é, no intervalo compreendido entre 18 e 25ºC e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como o árgon;

(iii) a cromatografia em coluna (pelo procedimento intermitente) e a cromatografia em líquido de pressão média (CLPM) foram efectuadas sobre sílica utilizando um aparelho Merck Kieselgel (Art. 9385) ou sobre sílica pelo método da fase inversa utilizando um aparelho Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) provenientes de E. Meck. Darmstadt, W. Germany;

(iv) os valores correspondentes aos rendimentos são apresentados apenas com um objectivo ilustrativo e não correspondem necessariamente aos máximos que é possível atingir;

(v) os produtos finais de fórmula I possuem microanálises satisfatórias e as suas estruturas foram confirmadas por técnicas de RMN e de espectrografia de massa;

(vi) os intermediários não foram, de um modo geral, completamente caracterizados e sua pureza foi avaliada por análise cromatográfica de camada fina, de infra-vermelhos

ou por análise de ressonância magnética nuclear (RMN);

(vii) os valores da temperatura do ponto de fusão não estão corrigidos e forma determinados utilizando um aparelho automático Mettler SP62 para a determinação do ponto de fusão ou utilizando um aparelho em banho de óleo; os valores do ponto de fusão para os produtos finais de fórmula I foram determinados após recristalização a partir de um solvente orgânico convencional tal como o etanol, o metanol, a acetona, um éter ou o hexano, isoladamente ou misturados; e

(viii) foram utilizadas as abreviaturas a seguir indicadas:

THF	tetra-hidrofurano;
DMSO	dimetil-sulfóxido;
DMF	N,N-dimetil-formamida;
DMA	N,N-dimetil-acetamida.

EXEMPLO 1

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo mineral; 0,876 g) a uma suspensão de 9-acridona (4,145 g) em DMF (40 ml) a qual foi arrefecida em banho-maria e depois agitou-se a mistura durante 45 minutos. Adicionou-se cloreto de 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (7 g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas. Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando uma mistura 3:1 v/v de hexano e de acetato de etilo como eluente. Obteve-se deste modo 10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (7,86 g; 78%) no estado sólido e de cor amarelo ténue; p. f. 209-210ºC.

RMN ($CDCl_3$): 0.1(s, 6H), 1.0(s, 9H), 3.6(s, 6H), 5.5(s, 2H), 6.4(s, 2H), 7.3(t, 2H), 7.4(d, 2H), 7.6(m, 2H), 8.6(m, 2H).

Dissolveu-se em THF (100 ml) uma porção (2,30 g) do material assim obtido, arrefeceu-se a solução para

a temperatura de -70ºC e adicionou-se-lhe fluoreto de tetrabutil-amónio (1M em THF; 4,5 ml). Deixou-se a mistura aquecer para a temperatura de -25ºC durante um período de tempo de 1 hora e manteve-se a essa temperatura durante 30 minutos. Verteu-se a mistura de reacção sobre uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas duas vezes com água e uma vez com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando misturas de polaridade crescente de hexano e de acetato de etilo como eluente. Obteve-se deste modo 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (1,38 g; 62%) no estado sólido e de cor amarela; pf. 217ºC (decomposição).

RMN (d_6-DMSO): 3.7(s, 6H), 5.75(s, 2H), 6.55(s, 2H), 7.4(m, 2H), 7.8(s, 2H), 7.85(m, 2H), 8.4(s, 0.8H), 8.4(s largo, 1H), 8.45(m, 2H).

Análise elementar: encontrado: C, 60.2; H, 4.0, N, 2.9; $C_{22}H_{19}NO_4$. 0.8 $CHCl_3$: calculado: C, 59.9; H, 4.4; N, 3.1%.

O material de partida cloreto de 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo foi preparado do modo seguinte:

Adicionou-se sequencialmente imidazol (9,11 g) e cloreto de terc-butil-dimetil-sililo (9,11 g) a uma solução de 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldeído (10,5 g) em DMF (25 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 6 horas. Adicionou-se outra porção de cloreto de terc-butil-dimetil-sililo (0,3 g) e agitou-se a mistura durante 20 horas. Repartiu-se a mistura de reacção entre água e éter dietílico. Lavou-se os extractos orgânicos com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se para proporcionar 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzaldeído impuro (17,5 g) no estado sólido. Dissolveu-se o produto assim obtido em metanol (150 ml) e adicionou-se boro-hidreto de sódio (1,3 g) durante um período de tempo de 20 minutos tendo a solução sido arrefecida para a temperatura de 0ºC. Agitou-se a mistura durante mais 20 minutos à temperatura de 0ºC. Removeu-se o solvente por evaporação e tratou-se o resíduo com uma solução aquosa de ácido acético a 5% p/v. Extraiu-se a solução resultante com éter die-

tílico. Secou-se ($MgSO_4$) a fase orgânica e evaporou-se para proporcionar o álcool 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (17,2 g).

RMN ($CDCl_3$): 0.1(s, 6H), 1.0(s, 9H), 1.7(s, 1H), 3.8(s, 6H), 4.6(s, 2H), 6.5(s, 2H).

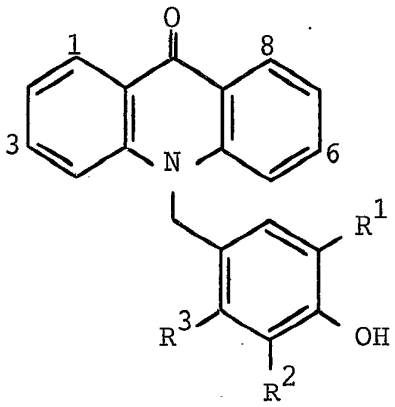
A uma solução de álcool 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzílico (17,2 g) em dicloro-metano (220 ml) que tinha sido arrefecida para a temperatura de -10ºC adicionou-se uma solução de cloreto de tionilo (4,6 ml) em dicloro-metano (10 ml). Deixou-se a mistura de reacção aquecer para a temperatura de 0ºC durante um período de tempo de 20 minutos. Verteu-se a mistura numa solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio e extraiu-se com dicloro-metano. Lavou-se os extractos orgânicos com água, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se para proporcionar o material de partida pretendido (18,0 g; 99% de rendimento) no estado sólido, p.f. 38-39ºC.

RMN ($CDCl_3$): 0.1(s, 6H), 1.0(s, 9H), 3.8(s, 6H), 4.5(s, 2H), 6.5(s, 2H).

EXEMPLO 2

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1 preparou-se também os compostos apresentados no Quadro 1. Os rendimentos apresentados significam o rendimento total obtido em dois passos do processo.

QUADRO 1



Ex. 2 Composto Nº.	Substituinte	R^1	R^2	R^3	p.f- (ºC)	Rendimento (%)
1[a]	3-cloro	OMe	OMe	H	223-225	30
2[b]	1-cloro	OMe	OMe	H	215 decomp.	2
3[c]	2,3-metileno-dioxi	OMe	OMe	H	248 decomp.	8
4[d,e]	1-fluor	OMe	OMe	H	205 decomp.	41
5[f]	1-fluoro-6,7--metilenodioxi	OMe	OMe	H	300 decomp.	3
6[g]	2-fluor	OMe	OMe	H	230 decomp.	3
7[h]	-	Me	Me	H	253 decomp.	1

Notas

a) O necessário composto de partida 3-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona foi preparado do modo seguinte:

Durante 2,5 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ácido 2,4-dicloro-benzóico (19,1 g), de carbonato de potássio (14 g), de cobre/brnze (1 g) e de anilina em excesso (100 ml). Removeu-se o excesso de anilina fazendo a destilação em banho de vapor para proporcionar o ácido 2-anilino-4--cloro-benzóico (12,3 g; 50%), p.f. 198-202ºC. Aqueceu-se o material assim obtido em banho de vapor com oxicloreto fosforoso (100 ml) durante 3 horas após o que se evaporou a mistura para proporcionar 3.9-dicloro-acridina. A este produto impuro adicionou-se uma solução aquosa de ácido clorídrico 2N e aqueceu-se a

mistura ao refluxo durante 3 horas. Removeu-se o solvente por evaporação para proporcionar o material de partida pretendido (8,5 g; 75%).

RMN (d_6-DMSO): 7.2-7.3(m, 2H), 7.5-7.6(m, 2H), 7.7-7.8(m, 1H), 8.2-8.25(d, 2H).

b) O composto de partida 1-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona encontra-se descrito na Patente Norte Americana nº. 4 244 954.

c) A preparação do composto 2,3-metileno-dioxi-9,10-di-hidro--acridin-9-ona encontra-se descrita em Annalen, 1966, 691, 134.

d) O produto foi purificado por recristalização a partir de uma mistura de metanol, dicloro-metano e hexano.

e) A preparação do composto 1-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9--ona encontra-se descrita em J. Chem. Soc., 1947, 759.

f) A análise de RMN do produto originou os resultados seguintes: (d_6-DMSO) 3.6(s, 6H), 5.6(s, 2H), 6.1(s, 2H), 6.4(s, 2H), 7.0(m, 1H), 7.1(s, 1H), 7.4(d, 1H), 7.6-7.7(m, 2H).

A preparação do composto 1-fluoro-6,7--metileno-dioxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona foi efectuada do modo seguinte:

Durante 23 horas aqueceu-se ao refluxo uma solução de uma mistura de ácido 2-cloro-6-fluoro-benzóico (3,02 g), de 3,4-metileno-dioxi-anilina (2,37 g), de acetato de potássio (3,4 g), de trietil-amina (2,41 ml) e de acetato do cobre (II) (0,1 g) em isopropanol (100 ml). A evaporação do soolvente proporcionou um resíduo escuro que foi repartido entre uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N e acetato de etilo. A evaporação do extracto orgânico proporcionou o ácido 2-fluoro--6-(3,4-metileno-dioxi-anilino)benzóico (3,6 g; 76%), no estado sólido e de cor castanha.

Preparou-se uma mistura de uma porção (2,5 g) do ácido assim obtido e de ácido polifosfórico (27 g) e aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 1 hora. Verteu-se a mistura em água quente (150 ml), deixou-se arrefecer para a temperatura de 25ºC e ajustou-se o pH para o valor 5 por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (15% p/v). Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se. Obteve-se deste mo

do o composto 1-fluoro-6,7-metileno-dioxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,78 g; 33%) no estado sólido com um aspecto pulverulento e de cor escura.

RMN (d_6-DMSO): 6.2(s, 2H), 6.85(m, 1H), 6.9(s, 1H), 7.2(d, 1H), 7.4(s, 1H), 7.6(m, 1H).

g) A preparação do composto 2-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona encontra-se descrita em Liebigs Ann. Chem., 1976, 946.

h) A preparação do cloreto de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzilo foi efectuada por cloração directa do álcool 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzilo com cloreto de tionilo utilizando o procedimento descrito no último parágrafo da parte do Exemplo 1 que diz respeito à preparação dos materiais de partida.

EXEMPLO 3

Repetiu-se o procedimento descrito no Exemplo 1 com a excepção de se ter utilizado o composto 5,10-di-hidro-benzo[b][1,8]naftiridin-5-ona em vez de 9-acridona e cloreto de 3,4,5-trimetoxi-benzilo em vez de cloreto de 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-5,10-di-hidro-benzo-[b][1,8]naftiridin-5-ona com um rendimento de 25%, p.f. 198-201ºC.

A uma solução de 10-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-5,10-di-hidro-benzo[b][1,8]naftiridin-5-ona (150 mg) em dicloro-metano (20 ml) que havia sido arrefecida para a temperatura de 0ºC adicionou-se tricloreto de boro (1,0 M em dicloro-metano; 4,5 ml). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Temperou-se a mistura com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 25 ml). Os extractos orgânicos foram lavados com água (2 x 25 ml) e com uma solução salina e depois submetidos a secagem ($MgSO_4$) e a evaporação. O resíduo recristalizou a partir de uma mistura de acetato de etilo e de hexano. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,4-dimetoxi-benzil)-5,10-di-hidro-benzo[b][1,8]naftiridin-5-ona no estado sólido e de cor castanho ténue (32 mg; 28%), p.f. 225-228ºC.

RMN (d_6-DMSO): 3.59(s, 6H), 5.98(s, 2H), 6.48(s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.75(m, 2H), 8.3(s largo, 1H), 8.3(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.9(m, 1H).

A preparação do composto 5,10-di-hidro--benzo[b][1,8]-naftiridin-5-ona encontra-se descrito em J. Med. Chem., 1977, 20, 1242.

EXEMPLO 4

Preparou-se uma mistura de 3-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (230 mg), de 2-butanona (2 ml), de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% p/v (2 ml) e de cloreto de benzil-trietil-amónio (20 mg) e agitou-se rapidamente e aqueceu-se à temperatura de 70ºC. Adicionou-se-lhe cloreto de 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (320 mg) e depois aqueceu-se a mistura à temperatura de 70ºC durante 3 horas. Temperou-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 ml). Procedeu-se à secagem ($MgSO_4$) dos extractos combinados e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente misturas de polaridade crescente constituídas por hexano e por acetato de etilo. O produto assim obtido recristalizou a partir de uma mistura de acetona e de hexano para proporcionar o composto 3-cloro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (68 mg: 17%) no estado sólido e de cor amarelo ténue, p.f. 223-225ºC.

RMN ($CDCl_3$): 3.75(s, 6H), 5.47(s, 2H), 5.5(s, 1H), 6.4(s, 2H), 7.25(m, 4H), 7.65(m, 1H), 8.52(d, 1H), 8.6(m, 1H);

Análise elementar: Encontrado: C, 65.2; H, 4.3; N, 3.2; $C_{22}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.5\ H_2O$: Calculado: C, 65.3; H, 4.7; N, 3.5%.

EXEMPLO 5

Repetiu-se o procedimento descrito no Exemplo 4 com a excepção de os reagentes terem sido 6-cloro-2--metoxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona e cloreto de 3,4,5-trimetoxi-benzilo. Obteve-se deste modo o composto 6-cloro-2-metoxi-

-10-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 22%.

A desmetilação do grupo 4-metoxi foi efectuada recorrendo ao procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 3 para proporcionar o composto 6-cloro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-2-metoxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 63%, p.f. 300ºC.

RMN (d_6-DMSO): 3.6(s, 6H), 3.9(s, 3H), 5.6(s, 2H), 6.4(s, 2H), 7.3(m, 1H), 7.4(m, 1H), 7.7(m, 3H), 8.4(m, 2H).

O material de partida acridinona encontra-se descrito em Synthesis, 1982, 493.

EXEMPLO 6

Preparou-se uma solução de 3-cloro-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (160 mg) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (2 ml) e agitou-se à temperatura ambiente e depois adicionou-se-lhe metano-tiolato de sódio (100 mg). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Temperou-se a mistura de reacção com água e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 25 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (3 x 25 ml) e com uma solução salina e depois submetidos a secagem ($MgSO_4$) e evaporação. O produto impuro resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de dicloro-metano e de metanol 49:1 v/v. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (20 mg; 15%), p.f. 204-207ºC.

RMN ($CDCl_3$): 2.46(s, 3H), 3.77(s, 6H), 5.47(s, 3H), 6.42(s, 2H), 7.15(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 1H), 8.84(d, 1H), 8.6(m, 1H).

EXEMPLO 7

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 6, com a excepção de se ter utilizado 2-dimetil-amino-

-etano-tiolato de sódio [preparado a partir de hidreto de sódio e de 2-dimetil-amino-etano-tiol em DMF (1 ml] em vez de metano--tiolato de sódio, obteve-se o composto 3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin--9-ona com um rendimento de 40%, p.f. 156-160ºC.

RMN ($CDCl_3$): 2.6(s, 6H), 2.9(t, 2H), 3.4(t, 2H), 3.8(s, 6H), 5.65(s, 2H), 6.5(s, 2H), 7.2(m, 4H), 7.6(m, 1H), 8.4(d, 1H), 8.5(m, 1H).

EXEMPLO 8

Preparou-se o composto 10-(4-hidroxi--3,5-dimetoxi-benzil)-1-metil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizando um procedimento idêntico ao descritó no Exemplo 6 com as excepções seguintes: utilizou-se o composto 1-cloro-10--(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di--hidro-acridin-9-ona em vez do composto 3-cloro-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona; o solvente utilizado foi a DMF; a mistura de reacção foi arrefecida inicialmente para a temperatura de 0ºC e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente; e uma vez que o grupo terc-butil-dimetil-sililo não foi removido nessas condições de reacção, foi necessário recorrer ao procedimento de desililação descrito no segundo parágrafo do Exemplo 1.

O produto foi obtido com um rendimento de 11% no estado sólido, p.f. 206-209ºC e a análise de RMN proporcionou os resultados seguinte:

RMN ($CDCl_3$): 2.5(s, 3H), 3.8(s, 6H), 5.45(s, 2H), 5.5(s, 1H), 6.4(s, 2H), 7.1(d, 2H), 7.3(m, 2H), 7.5(t, 1H), 7.6(m, 1H), 8.6(m, 1H).

EXEMPLO 9

Adicionou-se o composto 3-cloro-10-(4--terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (150 mg) a uma suspensão agitada de 3-metil-

-butano-tiolato de sódio [preparado a partir de hidreto de sódio (55 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral) e de 3-metil-butano-tiol (0,2 ml) em DMF (2 ml)] a qual havia sido arrefecida para a temperatura de 0ºC. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 0ºC durante 30 minutos. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo (3 x 20 ml) e água. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 20 ml) e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se para proporcionar o composto 10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-isopentil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona que foi utilizado sem purificação adicional. O composto anterior foi dessililado recorrendo ao procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 1. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-isopentil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona no estado sólido e de cor amarela (76 mg; 56%), p.f. 139-140ºC.

RMN ($CDCl_3$): 0.8(d, 6H), 1.4(m, 2H), 1.6(m, 1H), 3.0(t, 2H), 3.4(s, 6H), 5.7(s, 2H), 6.5(s, 2H), 7.2(m, 1H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.7(m, 1H), 8.2(d, 1H), 8.4(m, 1H).

EXEMPLO 10

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 9 com a excepção de se ter utilizado fenil-metano-tiol em vez de 3-metil-butano-tiol obteve-se um composto 3-benzil-tio-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 14%, p.f. 182-187ºC.

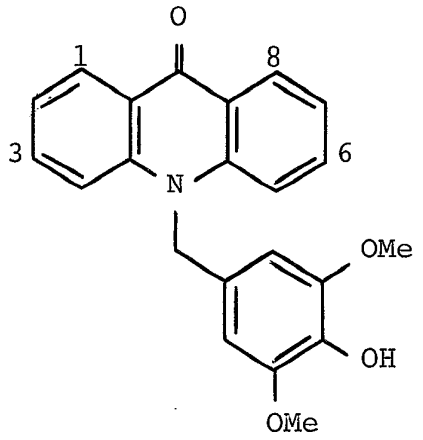
RMN ($CDCl_3$): 3.7(s, 6H), 4.1(s, 2H), 5.3(s, 2H), 5.4(s, 1H), 6.3(s, 2H), 7.1-7.3(m, 9H), 7.5(m, 1H), 8.3(d, 1H), 8.5(m, 1H).

EXEMPLO 11

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1 procedeu-se à preparação dos compostos indicados no Quadro II. Os valores dos rendimentos indicados representam o rendimento total conseguido em duas experiências com o mesmo

processo.

QUADRO II



Ex. 11 Composto Nº.	Substituinte	p.f. (ºC)	Rendimento (%)
1	2-metoxi	181-183	9
2[a]	2-hidroxi	215-218	17
3[b]	3-bromo	oil	5

Notas

a) O composto de partida 2-terc-butil-dimetil-silil-oxi-9,10--di-hidro-acridin-9-ona, foi preparado do modo seguinte:

Preparou-se uma suspensão de 2-metoxi--9,10-di-hidro-acridin-9-ona (5,19 g) em solução aquosa de ácido bromídrico (48% p/v; 175 ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água (400 ml). O precipitado resultante foi lavado com água e submetido a secagem no vácuo. Obteve-se deste modo o composto 2-hidroxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (4,4 g) o qual foi utilizado sem qualquer purificação.

Preparou-se uma mistura de uma porção (0,377 g) do composto assim obtido, de cloreto de terc-butil-dimetil-sililo (0,330 g), de imidazol (0,303 g) e de DMF (5 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com uma solução aquosa de ácido clorídrico

2N, com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Obteve-se deste modo o pretendido composto de partida (0,062 g) o qual foi utilizado sem qualquer purificação.

b) O produto apresentou os seguintes resultados característicos em análise de RMN: (CD_3SOCD_3) 3.48(s, 6H), 5.55(s, 2H), 6.35(s, 2H), 7.26(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.69(m, 1H), 7.79(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.25(m, 1H).

O composto 3-bromo-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de 140ºC uma mistura de ácido 2-cloro-4-bromo-benzóico (12,75 g), de anilina (30 ml), de carbonato de potássio (8,5 g) e de cobre/bronze (0,3 g). Removeu-se o excesso de anilina por destilação em banho de vapor. Filtrou-se o resíduo e acidificou-se o filtrado por adição de uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (10 ml). Isolou-se o sólido e secou-se para proporcionar o ácido 2-anilino-4-bromo-benzóico (10,3 g).

Preparou-se uma mistura de uma porção (8 g) do produto assim obtido e de ácido polifosfórico (50 g) e aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 3 horas. Verteu-se a mistura sobre outra mistura de gelo e de uma solução aquosa diluída de hidróxido de amónio. O precipitado assim obtido foi lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com água e depois secou-se. Obteve-se deste modoo o composto 3-bromo-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (7,4 g).

RMN:- (CD_3SOCD_3 + CD_3CO_2D) 7.2(t, 1H), 7.3(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(t, 2H), 8.1(d, 1H), 8.2(d, 1H).

EXEMPLO 12

Preparou-se uma solução de 10-(4-alil--oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,435 g) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (10 ml) e agitou-se à temperatura ambiente e depois adicionou-se-lhe progressivamente etano-tiolato de sódio (0,098 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Repartiu-se a mistura entre diclo

ro-metano e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando inicialmente como eluente o dicloro-metano e utilizando depois misturas de polaridade crescente constituídas por dicloro-metano e por acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-etil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,145 g) com o aspecto de um óleo.

Preparou-se uma solução de tetraquis(trifenil-fosfina)paládio(O) [0,04 g] em THF (1 ml) e adicionou-se a uma mistura do produto assim obtido conjuntamente com 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum; 0,13 g) e DMF (2 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina. Secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente misturas de polaridade crescente constituídas por dicloro-metano e por acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 3-etil-tio-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,07 g; 52%), p.f. 195-198ºC.

RMN ($CDCl_3$): 1.29(t, 3H), 2.93(q, 2H), 3.76(s, 6H), 5.46(s, 3H), 6.42(s, 2H), 7.15(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.6(m, 1H), 8.4(d, 1H), 8.58(m, 1H).

O composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi--benzil)-3-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de 3-cloro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,516 g), de 2-butanona (2 ml), de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% p/v (2 ml), de cloreto de 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (0,6 g) e de cloreto de benzil-trietil-amónio (0,03 g), agitou-se rapidamente e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Deixou-se a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água (10 ml). O produto precipitado foi isolado e submetido a secagem. Obteve-se deste modo o material de partida pretendido (0,344 g; 35%), p.f. 227ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano).

O cloreto de 4-alil-3,5-dimetoxi-benzilo utilizado foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldeído (25 g), de brometo de alilo (15 ml), de carbonato de potássio (25 g) e de DMF (100 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Obteve-se deste modo o composto 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzaldeído (33,8 g).

Dissolveu-se em metanol (200 ml) o produto assim obtido e arrefeceu-se a solução para a temperatura de 0ºC. Adicionou-se-lhe progressivamente boro-hidreto de sódio (3,75 g) e agitou-se a mistura à temperatura de 0ºC durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 1 hora. Evaporou-se a mistura e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e uma solução aquosa de ácido acético (5% v/v). Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Obteve-se deste modo o álcool 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzílico (31,2 g).

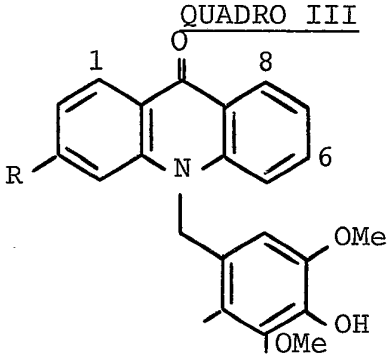
Preparou-se uma solução de cloreto de tionilo (14 ml) em dicloro-metano (30 ml) e adicionou-se gota a gota a uma solução daquele álcool benzílico em dicloro-metano (200 ml) a qual havia sido arrefecida para a temperatura de -5ºC. Agitou-se a mistura à temperatura de -5ºC durante 1 hora. Verteu-se a mistura numa outra mistura de gelo e de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e agitou-se durante 30 minutos. Extraiu-se a mistura com dicloro-metano. Os extractos orgânicos foram lavados com água e com uma solução salina e depois submetidos a secagem ($MgSO_4$) e evaporação. Obteve-se deste modo o material de partida pretendido (30 g) com o aspecto de um óleo.

EXEMPLO 13

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12 preparou-se também os compostos apresentados no Qua-

dro III. O tiolato de sódio adequado foi preparado adicionando o tiol adequado a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (dispersão em óleo mineral a 60% p/p) em 1-metil-pirrolidin-2-ona. Os valores dos rendimentos apresentados representam o rendimento total obtido em duas experiências coom o mesmo processo.

QUADRO III



Ex. 13 Composto Nº.	R	p.f (ºC)	rendimento (%)
1[a]	2-hidroxi-etil-tio	175-179	13
2	2-amino-etil-tio	149-152	35
3	2-dietil-amino-etil-tio	152-154	25
4[b]	2-dimetil-amino-etoxi	198-201	29
5[b]	2-dietil-amino-etoxi	153-156	45
6[b]	3-dimetil-amino-propoxi	145-146	49
7[b]	metoxi	206-209	62
8[c]	hidroxi	204-207	50
9[d]	2-dimetil-amino-etil-amino	159-162	25
10[d]	4-metil-piperazin-1-ilo	199-202	28

Notas

a) Aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 100ºC durante 2 horas para completar a reacção de deslocamento.

b) Utilizou-se uma mistura em quantidades equimolares do álcool adequado e de terc-butóxido de potássio em vez de etano-tiolato de sódio. Aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 85ºC durante 1 hora.

c) O álcool adequado utilizado foi o álcool alílico e o composto resultante 3-alil-oxi-10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona, submetido a tratamento com 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona e com tetraquis(trifenil-fosfina)paládio(0), proporcionou o composto pretendido 3-hidroxi-9,10-di-hidro-acridin-9-ona.

d) Utilizou-se a amina adequada em vez do etano-tiolato de sódio. Aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 140ºC durante 24 horas.

EXEMPLO 14

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão em óleo mineral a 80% p/v; 0,375 g) a uma solução de 2-[N-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)amino]2',4-dicloro-5-fluoro-benzofenona (0,375 g) em DMF (8 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água (50 ml) e extraiu-se a mistura com dicloro-metano. Lavou-se a fase orgânica coom água, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. O resíduo recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-cloro-2-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,25; 61%), p.f. 241-243ºC.

O produto assim obtido foi tratado com o composto 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona e com tetraquis-(trifenil-fosfina)paládio(0), utilizando o procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12. Obteve-se deste modo o composto 3-cloro-2-fluoro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 20%; p.f. >250ºC (decomposição).

O composto 2-[N-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)amino]-2',4-dicloro-5-fluoro-benzofenona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de ácido 4-cloro-5-fluoro-antranílico (1,55 g; J. Het. Chem., 1986, 23 1801), de cloreto de 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (1,98 g), de carbonato de potássio (0,56 g), de iodeto de potássio (0,1 g) e de

água (12 ml), agitou-se à temperatura ambiente durante 90 minutos e depois aqueceu-se ao refluxo durante 30 minutos. Deixou-se a mistura arrefecer até à temperatura ambiente. Isolou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se. Obteve-se deste modo o ácido 2-[N-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)amino]-4-cloro-5-fluoro-benzóico (1,8 g; 55%), p.f. 176-179ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de acetato de etilo).

Preparou-se uma solução de carbonato de di-(tricloro-metilo) (1,29 g) em tolueno (15 ml), adicionou-se a uma suspensão vigorosamente agitada do produto assim obtido e de carbonato de sódio (0,65 g) em água (15 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. O resíduo recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de acetato de etilo para proporcionar um sólido cor de laranja (1,28 g; 70%), p.f. 126-128ºC.

Gota a gota adicionou-se n-butil-lítio (1,6 M em hexano; 1,09 ml) a uma solução de 2-cloro-bromo-benzeno (0,205 ml) em THF (100 ml) a qual havia sido arrefecida para a temperatura de -75ºC. Adicionou-se-lhe uma solução de uma porção (0,736 g) do produto anteriormente obtido em THF (2 ml) e agitou-se a mistura à temperatura de -70ºC durante 2 horas e depois deixou-se aquecer até à temperatura 0ºC. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 6:1 v/v de hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 2-[N-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)amino]-2',4-dicloro-5-fluoro-benzofenona (0,628 g; 73%), p.f. 121-123ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano).

EXEMPLO 15

Utilizando um procedimento idêntico ao

descrito no Exemplo 12 fez-se reagir o composto 10-(4-alil-oxi--3,5-dimetoxi-benzil)-3-cloro-2-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9--ona com metano-tiolato de sódio e efectuou-se a clivagem do grupo alilo a partir do produto resultante para proporcionar o composto 2-fluoro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil--tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 50%, p.f. > 220ºC (decomposição).

RMN ($CDCl_3$) 3.8(s, 6H), 5.5(s, 2H), 6.4(s, 2H), 7.0(d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.4(d, 1H), 7.7(m, 1H), 8.1(d, 1H), 8.6(m, 1H).

EXEMPLO 16

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no primeiro parágrafo do Exemplo 1 fez-se reagir o composto 3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com o cloreto de 4--alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo para proporcionar o composto 10--(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 70%, p.f. 207-209ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano).

Efectuou-se a clivagem do grupo aliloxi utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12. Obteve-se deste modo o composto 3-fluoro--10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 35%, p.f. 210-213ºC.

O composto 3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de ácido 2-cloro-4-fluoro-benzóico (8,75 g) e de cobre/bronze (0,2 g) e aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 3 horas. Removeu-se o excesso de anilina por destilação em banho de vapor. Filtrou-se o resíduo e acidificou-se o filtrado adicionando-lhe uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (10 ml). Isolou-se o sólido e secou-se para proporcionar o ácido 2-anilino-4-fluoro--benzóico (9,5 g), p.f. 185-191ºC.

Preparou-se uma mistura de uma porção (2 g) do produto assim obtido e de ácido polifosfórico (25 g) e

aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 3 horas. Verteu-se a mistura sobre uma outra mistura de gelo e de uma solução aquosa diluida de hidróxido de amónio. O precipitado assim obtido foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e com água e depois secou-se. Obteve-se deste modo o composto 3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (1,6 g; 87%).

EXEMPLO 17

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 12, fez-se reagir o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-1-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com álcool alílico e com terc-butóxido de potássio aquecendo a mistura de reacção à temperatura de 85ºC durante 1 hora. Obteve-se deste modo o composto 1-alil-oxi-10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 82%.

Procedeu-se à clivagem dos grupos alilo xi utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12. Obteve-se deste modo o composto 1-hidroxi-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 27%, p.f. >210ºC (decomposição).
RMN (CD_3SOCD_3) 3.6(s, 6H), 5.6(s, 2H), 6.4(s, 2H), 6.7(d, 1H), 7.0(d, 1H), 7.4(m, 1H), 7.7(m, 2H), 7.8(m, 1H), 8.4(m, 1H), 14.5(s, 1H).

O composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-1-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no primeiro parágrafo da parte do Exemplo 12 relacionada com a preparação de materiais de partida, fez-se reagir o composto 1-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com o cloreto de 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo.

EXEMPLO 18

Repetiu-se o procedimento descrito no

primeiro parágrafo do Exemplo 6 com excepção de se ter efectuado a reacção à temperatura de 0ºC durante 1 hora em vez de se ter efectuado à temperatura ambiente durante 2 horas. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 66%.

Preparou-se uma mistura de uma porção (0,14 g) do material assim obtido, de ácido 3-cloro-peroxi-benzóico (0,15 g) e de dicloro-metano (15 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Alcalinizou-se a mistura adicionando-lhe uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando uma mistura 4:1 v/v de dicloro-metano e de acetato de etilo como eluente. Obteve-se deste modo o composto 10-(-4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-sulfonil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,08 g; 54%).

Utilizou-se o procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 1 para fazer a clivagem do grupo sililo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-sulfonil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona no estado sólido (0,005 g; 8%).

RMN ($CDCl_3$): 3.0(s, 3H), 3.8(s, 6H), 5.5(s, 1H), 5.6(s, 2H), 6.4 (s, 2H), 7.4(m, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(m, 2H), 8.1(s, 1H), 8.6(m, 1H), 8.8(d, 1H).

EXEMPLO 19

Preparou-se uma solução de peroxi-monossulfato de potássio (0,35 g) em água (2 ml), adicionou-se a uma solução de 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dietil-amino-etil-tio)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,132 g) em etanol (5 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se a mistura e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o

resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 10:3 v/v de dicloro-metano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dietil-amino-etil-sulfonil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,08 g).

Efectuou-se a clivagem do grupo aliloxi utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dietil-amino-etil-sulfonil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,015 g; 23%), p.f. 164-166ºC (decomposição).

EXEMPLO 20

Oxidou-se o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com peroxi-monossulfato de potássio utilizando o procedimento descrito no Exemplo 19 com a excepção de não ter sido necessário o passo de purificação por cromatografia. Dissolveu-se o produto em acetonitrilo e observou-se uma precipitação ao adicionar-se uma solução saturada de dimetil-amina em acetonitrilo (5 ml). Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dimetil-amino-etil-sulfonil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 94%, p.f. 149-151ºC (recristalizou a partir de uma mistura de dicloro-metano e de etanol).

O grupo aliloxi foi clivado utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12. Obteve-se deste modo o composto 3-(2-dimetil-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 50%, p.f. 184-185ºC (recristalizou a partir de uma mistura de dicloro-metano e de etanol).

O composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Adicionou-se progressivamente hidreto de sódio (dispersão a 65% p/p em óleo mineral; 0,7 g) a uma suspensão agitada de cloridrato de 2-dimetil-amino-etano-tiol (1,21 g) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (25 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro--acridin-9-ona (3,24 g) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (20 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. O óleo assim obtido foi triturado numa mistura de hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (3 g; 77%), p.f. 152--153ºC.

EXEMPLO 21

Preparou-se uma mistura de 3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,16 g), de ácido 3-cloro-peroxi-benzóico (0,121 g) e de dicloro-metano (20 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Neutralizou-se a mistura adicionando-lhe uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos. Separou-se a fase orgânica e combinou-se com os extractos de dicloro-metano (3 x 20 ml) provenientes da fase aquosa. As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com água e com uma solução salina e depois submetidas a secagem ($MgSO_4$) e evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando misturas de polaridade crescente constituídas por dicloro-metano e por acetato de etilo como eluente. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-terc-butil-dimetil-silil--oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-vinil-sulfonil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,05 g; 33%).

Utilizou-se o procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 1 para clivar o grupo sililo. Obte

ve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-vinil-sulfonil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,026 g; 63%) no estado sólido.

RMN ($CDCl_3$): 3.75(s, 6H), 5.5(s, 1H), 5.55(s, 2H), 6.0(d, 1H), 6.4(s, 2H), 6.5-6.65(m, 2H), 7.4(t, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(m, 2H), 8.05(s, 1H), 8.6(m, 1H), 8.7(d, 1H).

O composto 3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido fazendo reagir o composto 3-fluoro-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona [obtido por reacção do composto 3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com cloreto de 4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo utilizando um procedimento idêntico ao descrito no primeiro parágrafo do Exemplo 1] com 2-dimetil-amino-etano-tiol de sódio, utilizando um procedimento idêntico ao descrito nos Exemplos 6 e 7 com a excepção de se ter agitado a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 15 horas.

EXEMPLO 22

Preparou-se uma solução de peroxi-monossulfato de potássio (2 g) em água (15 ml), adicionou-se a uma solução de 10-(4-(alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (1 g) em etanol (20 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se-lhe dicloro-metano (50 ml) e filtrou-se a mistura. Lavou-se o filtrado com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 1:1 v/v de hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-sulfinil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,27 g).

Preparou-se uma solução de tetraquis(trifenil-fosfina)paládio(O) [0,012 g] em THF (0,25 ml) e adicionou-se a uma mistura de uma porção (0,1 g) do produto assim obtido, de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,09 g) e de DMF (2 ml).

Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se-lhe uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 ml) e repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Triturou-se o resíduo com acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-sulfinil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,04 g), p.f. 221-223ºC.

O composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizado como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma solução de 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (2 g) em 1-metil-pirrolidin-2-ona (20 ml), agitou-se à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe progressivamente uma solução de metano-tiolato de sódio (0,67 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se-lhe água (150 ml) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Recolheu-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se. Obteve-se deste modo o material de partida pretendido (2,11 g), p.f. 182-184ºC.

EXEMPLO 23

Oxidou-se 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-amino-etil-tio)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,077 g) com peroxi-monossulfato de potássio utilizando um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 19. Obteve-se deste modo o composto 3-(2-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,01 g; 14%) no estado sólido.

RMN (CD_3SOCD_3): 2.75(t, 2H), 3.55(t, 2H), 3.6(s, 6H), 5.75(s, 2H), 6.52(s, 2H), 7.4(m, 1H), 7.8(m, 3H), 8.2(d, 1H), 8.4(m, 1H), 8.6(d, 1H).

EXEMPLO 24

Utilizando um procedimento idêntico ao

descrito no Exemplo 12 fez-se reagir o composto 10-(4-alil-oxi--3,5-dimetoxi-benzil)-3-cloro-2-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9--ona (0,057 g) com 2-dimetil-amino-etano-tiolato de sódio [preparado a partir de hidreto de sódio e de 2-dimetil-amino-etiol em DMF (1 ml)] para proporcionar o composto 10-(4-alil-oxi-3,5--dimetoxi-benzil)-3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-2-fluoro-9,10-di--hidro-acridin-9-ona (0,045 g; 68%), p.f. 169-170ºC.

Efectuou-se a clivagem do grupo alilo a partir do produto resultante utilizando o procedimento descrito também no Exemplo 12 para proporcionar o composto 3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-2-fluoro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)--9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,01 g; 27%), p.f. >170ºC (decomposição).

RMN (CD_3SOCD_3): 2.1(s, 6H), 2.5(t, 2H), 3.1(t, 2H), 3.6(s, 6H), 5.7(s, 2H), 6.5(s, 2H), 7.4(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.9(d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.35(m, 1H).

EXEMPLO 25

Preparou-se uma mistura de 10-(4-alil--oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,31 g), de 2-amino-etanol (1 ml), de terc-butóxido de potássio (0,18 g) em DMF (5 ml) e agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 50ºC durante 1 hora. Adicionou-se-lhe água (10 ml) e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. O resíduo recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil--oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(2-amino-etoxi)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,19 g).

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12 efectuou-se a clivagem do grupo alilo. Obteve-se deste modo o composto 3-(2-amino--etoxi-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil-9,10-di-hidro-acridin--9-ona (0,01 g; 6%), p.f. 171ºC (decomposição).

RMN (CD_3SOCD_3): 3.0(t, 2H), 3.6(s, 6H), 4.1(t, 2H), 5.6(s, 2H), 6.5(s, 2H), 7.0(m, 2H), 7.3(t, 1H), 7.7(m, 2H), 8.3(d, 1H), 8.4

(m, 1H).

EXEMPLO 26

Preparou-se uma mistura de 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-nitro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,57 g), de cloreto estanhoso (1,63 g) e de etanol (20 ml), agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 60ºC. Gota a gota adicionou-se-lhe uma solução de boro-hidreto de sódio (0,028 g) em etanol (1 ml) e agitou-se a mistura resultante à temperatura de 60ºC durante 1 hora. Adicionou-se água (20 ml) e evaporou-se a massa do etanol. Alcalinizou-se a mistura adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 2N e extraiu-se com dicloro-metano (4 x 50 ml). Os extractos combinados foram submetidos a secagem ($MgSO_4$) e evaporação. Purificou-se o resíduo por recristalização a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-amino-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,29 g; 55%), p.f. 230ºC.

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no segundo parágrafo do Exemplo 12 efectuou-se a clivagem do grupo alilo. Obteve-se deste modo o composto 3-amino-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 36%, p.f. 199-201ºC (decomposição).
RMN (CD_3SOCD_3) 3.6(s, 6H), 5.4(s, 2H), 6.46(s, 2H), 6.5(d, 1H), 6.6(m, 1H), 7.3(t, 1H), 7.4(d, 1H), 7.6(m, 1H), 8.0(d, 1H), 8.3(m, 1H).

O composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil-3-nitro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona utilizando como material de partida foi obtido do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de ácido 2-anilino-4-nitro-benzóico (20 g; j. Chem. Soc., 1936, 1614) e de ácido polifosfórico (300 g) e aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 2 horas. Verteu-se a mistura sobre uma outra mistura de água e de gelo e recolheu-se o precipitado resultante. Obteve-se deste modo o composto 3-nitro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (11 g).

Preparou-se uma mistura de uma porção (9,5 g) do produto assim obtido, de cloreto de 4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzilo (12,5 g), de 2-butanona (45 ml), de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% p/v (45 ml) e de cloreto de benzil-trietil-amónio (0,5 g), agitou-se rapidamente e aqueceu-se ao refluxo durante 2,25 horas. Deixou-se a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água (45 ml). Extraiu-se a mistura com dicloro-metano (3 x 40 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e com uma solução salina e depois submetidos a secagem ($MgSO_4$) e evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 99:1 v/v de dicloro-metano e de metanol, Obteve-se deste modo o material de partida pretendido (3,1 g; 18%), p.f. 224-225ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de dicloro-metano).

EXEMPLO 27

Preparou-se uma mistura de 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (1 g), de piperazina (2,05 g) e de 1-metil-pirrolidin-2-ona (20 ml) e agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 140ºC durante 20 horas. Deixou-se a mistura de reacção arrefecer para a temperatura ambiente e repartiu-se entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de dicloro-metano, metanol e trietil-amina 18:1:1 v/v. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-piperazinil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,98 g; 85%), p.f. 185-186ºC.

Preparou-se uma solução de tetraquis-(trifenil-fosfina)paládio(O) [0,034 g] em THF (0,5 ml) e adicionou-se a uma mistura de uma porção (0,48 g) do produto assim obtido, de ácido de Meldrum (0,29 g) e de DMF (5 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Repartiu-se a mistura entre dicloro-metano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-

-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 18:1:1 v/v de dicloro-metano, metanol e trietil-amina. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-piperazinil-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,095 g; 22%), p.f. 205-207ºC.
RMN ($CDCl_3$): 2.9(t, 4H), 3.2(t, 4H), 3.7(s, 6H), 5.5(s, 2H), 6.5(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.25(t, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.65(m, 1H), 8.3(d, 1H), 8.4(m, 1H).
Análise elementar: encontrado: C,68.8; H,6.1; N,9.3;
$C_{26}H_{27}N_3O_4$ $0.25H_2O$: calculado: C,68.6; H,6.2; N,9.2%.

EXEMPLO 28

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 27 fez-se reagir o composto 10-(4-alil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-fluoro-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com morfolina e fez-se a clivagem do grupo alilo a partir do produto resultante para proporcionar o composto 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-morfolino-9,10-di-hidro-acridin-9-ona com um rendimento de 7,5%, p.f. 207-208ºC.
RMN ($CDCl_3$ + CD_3SOCD_3): 3.28(t, 4H), 3.75(s, 6H), 3.8(t, 4H), 5.46(s, 2H), 6.46(s, 2H), 6.62(s, 1H), 6.9(m, 1H), 7.3(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.65(m, 1H), 8.4(d, 1H), 8.55(m, 1H).
Análise elementar; encontrado: C,69.3; H,5.9; N,6.1;
$C_{26}H_{26}N_2O_5$ $0.25H_2O$: Calculado: C,69.2; H,5.9; N,6.2%.

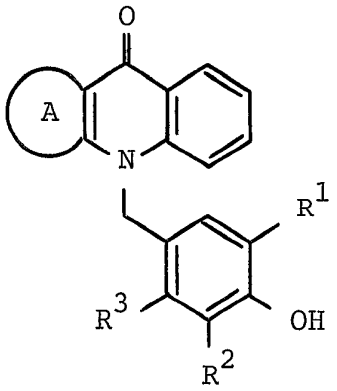
EXEMPLO 29

Adicionou-se sequencialmente (trimetil-silil)acetileno (0,1 ml) e cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio(II) (0,023 g) a uma mistura de 3-bromo-10-(4-terc-butil-dimetil-silil-oxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,364 g) de iodeto cuproso (0,013 g), de trietil-amina (0,37 ml) e de THF (10 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma so

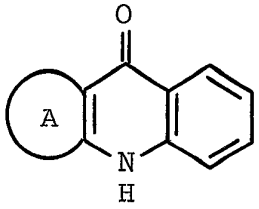
lução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura 4:1 v/v de hexano e de acetato de etilo. Obteve-se deste modo o composto 10-(4-trimetil-silil-etinil-9,10-di-hidro--acridin-9-ona (0,13 g; 35%).

Utilizou-se o procedimento descrito no segundo parágrafo do Exemplo 1 para clivar os grupos sililo. Obteve-se deste modo o composto 3-etinil-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidro-acridin-9-ona (0,03 g; 61%); p.f. 157--159ºC (recristalizou a partir de uma mistura de hexano e de clorofórmio).

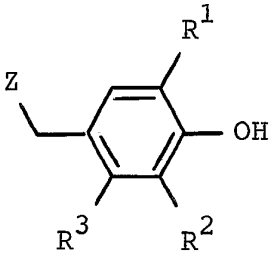
FÓRMULAS QUÍMICAS



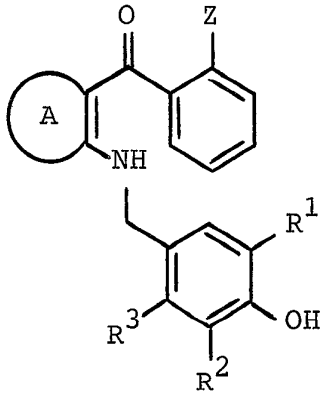
I



II



III

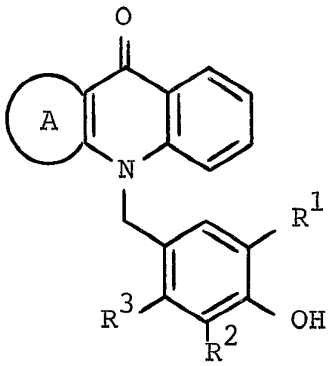


IV

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

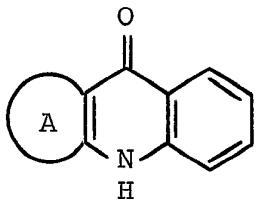
Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I



I

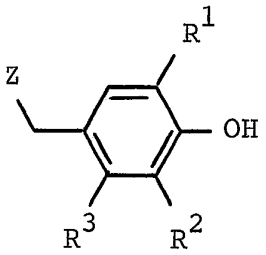
em que A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidro-pirid-1-ilo completa o anel benzeno ou piridina, o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre halogénio, hidroxi, amino, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4)-amino, di-[alqui(C_1-C_4)]amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-[alquil(C_1-C_4]piperazin-1-ilo, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alquenil(C_2-C_4)tio, alquenil(C_2-C_4)sulfinilo, alquenil(C_2-C_4)sulfonilo, alquileno(C_1-C_4)dioxi, hidroxi-alquilo(C_1-C_4), hidroxi-alquil(C_2-C_4)tio, hidroxi-alquil(C_2-C_4)sulfinilo e hidroxi-alquil(C_2-C_4)sulfonilo, a partir de um grupo de fórmula: $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que X^1 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo ou imino, m representa um inteiro compreendido entre 2 e 4, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou o grupo alquilo(C_1-C_4), ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-[alquil(C_1-C_4)]piperazin-1-ilo, ou X^1 representa uma ligação directa, m representa um inteiro compreendido entre 1 e 4 e os radicais R^4 e R^5 possuem quaisquer das significações anteriormente definidas,

e a partir de fenil-alquilo(C_1-C_4), fenil-alcoxi(C_1-C_4), fenil--alquil(C_1-C_4)tio, fenil-alquil(C_1-C_4)sulfinil e fenil-alquil-(C_1-C_4)sulfonilo, e em que quaisquer dos referidos substituintes que contêm um grupo fenilo podem suportar facultativamente um átomo de halogéneo ou um substituinte alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi-(C_1-C_4);
os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi-(C_1-C_4);
e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4);
ou para a preparação de um seu sal farmaceuticamente aceitável ou de um seu éster hidrolisável <u>in vivo</u>, caracterizado por:
(a) se fazer o acoplamento de um composto de fórmula II



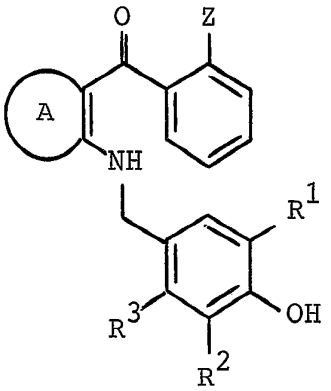
II

com um composto de fórmula III



III

em que Z representa um grupo removível;
desde que o grupo hidroxi fenólico no composto de fórmula III e qualquer grupo amino, alquil-amino, piperazinilo ou outro grupo hidroxi nos compostos de fórmulas II e III possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou em alternativa desde que qualquer desses grupos não necessite de ser protegido, após o que se procede à remoção desse grupo de protecção recorrendo a quaisquer meios convencionais;
(b) fazer-se a ciclização de um composto de fórmula IV



IV

em que Z representa um grupo removível conforme definido antes;

(c) no caso de se pretender obter um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporta um substituinte hidroxi ou um substituinte hidroxi substituído, um substituinte amino ou um substituinte amino substituído ou um substituinte mercapto substituído, fazer-se a reacção de deslocamento de um composto de fórmula I que suporta um substituinte Z deslocável tal como anteriormente definido, utilizando um álcool, uma amina ou um tiol adequados;

(d) no caso de se pretender obter um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporte um substituinte que contenha um grupo sulfinilo ou sulfonilo, fazer-se a oxidação de um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporta um substituinte adequado que contenha um grupo tio;

(e) no caso de se pretender obter um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporte um substituinte de fórmula:- $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ e X^1 representa um grupo oxi, tio ou imino, fazer-se a reacção de alquilação de um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporta um substituinte de fórmula $-X^1-H$, utilizando um composto de fórmula: $Z-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ em que Z representa um grupo deslocável; ou

(f) no caso de se pretender obter um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporte um substituinte amino, fazer-se a redução de um composto de fórmula I em que o radical heterocíclico tricíclico suporta um substituinte nitro;

e no caso de se pretender um sal farmaceuticamente aceitável de um novo composto de fórmula I, fazer-se reagir o referido com-

posto com um ácido ou com uma base adequados recorrendo a um procedimento convencional;
e no caso de se pretender um éster hidrolisável in vivo de um novo composto de fórmula I, fazer-se reagir esse composto com um reagente de esterificação adequado recorrendo a um procedimento convencional.

- 2ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo completar um anel benzeno ou piridina o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, propil-tio, isopropil-tio, isobutil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, vinil-tio, vinil-sulfinilo, vinil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-hidroxi-etil, 2-hidroxi-etil-tio, 2-hidroxi-etil-sulfinilo e 2-hidroxi-etil-sulfonilo,
a partir de um grupo de fórmula: $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$,
em que X^1 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo ou imino, m representa o inteiro 2 ou 3, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo, ou X^1 representa uma ligação directa, m representa um inteiro compreendido entre 1 e 3 e os radicais R^4 e R^5 possuem quaisquer das significações anteriormente definidas,
e a partir de benzilo, fenetilo, benzil-oxi e benzil-tio e em

que quaisquer dos referidos substituintes que contenha um grupo fenilo pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxi;
os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;
e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou um seu éster hidrolisável in vivo.

- 3ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A em conjunto com o grupo vinileno adjacente do anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo completar o anel benzeno ou piridina; o radical heterocíclico tricíclico assim definido poder suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, propil-tio, isopropil-tio, isobutil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo e metileno-dioxi, a partir de um grupo de fórmula: $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$
em que X^1 representa o grupo oxi, tio ou imino, m representa o inteiro 2, e os radicais R^4 e R^5, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou o grupo metilo ou etilo, ou os radicais R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados definem um anel piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo, e a partir do grupo benzilo, fenetilo, benzil-oxi e benzil-tio e em que qualquer dos referidos substituintes que contenha um grupo fenilo pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxi;

os radicais R^1 e R^2, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;
e o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou um seu éster hidrolisável in vivo.

- 4ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e pelo grupo A ser 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo--5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]-naftiridin-10-il, o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, bromo, hidroxi, amino, etinilo, metoxi, etoxi, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, metil-tio, etil-tio, isopentil-tio, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, vinil-tio, vinil-sulfinil, vinil-sulfinil, vinil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-hidroxi--etil-tio, 2-amino-etoxi, 2-dimetil-amino-etoxi, 2-dietil-amino--etoxi, 2-amino-etil-tio, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-dietil--amino-etil-tio, 2-amino-etil-sulfinilo, 2-dimetil-amino-etil--sulfinilo, 2-dietil-amino-etil-sulfinilo, 2-amino-etil-sulfonilo, 2-dimetil-amino-etil-sulfonilo, 2-dietil-amino-etil-sulfonilo, 2-dimetil-amino-etil-amino e benzil-tio;
R^1 representar o grupo metoxi;
R^2 representar o grupo metoxi; e
R^3 representar o átomo de hidrogénio;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou um seu éster hidrolisável in vivo.

- 5ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e pelo grupo A ser 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-ilo ou 5-oxo--5,10-di-hidrobenzo[b][1,8]-naftiridin-10-ilo, o qual pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre cloro, metil-tio, metileno-dioxi e 2-dimetil-amino-etil-tio;
R^1 representar o grupo metoxi;
R^2 representar o grupo metoxi; e
R^3 representar o átomo de hidrogénio;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 6ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical heterocíclico tricíclico definido pelo anel 4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-1-ilo e pelo grupo A ser 9-oxo-9,10-di-hidroacridin-10-il o qual pode suportar um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, hidroxi, metoxi, metil-tio, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo, metileno-dioxi, 2-amino-etoxi, 2-amino-etil-tio, 2-dimetil-amino-etil-tio, 2-amino-etil-sulfonilo e 2-dimetil-amino--etil-sulfonilo;
R^1 representar o grupo metoxi;
R^2 representar o grupo metoxi; e
R^3 representar o átomo de hidrogénio;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 7ª -

Processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter:

3-cloro-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-2,3-metileno-dioxi-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-metil-tio-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

3-(2-dimetil-amino-etil-tio)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-5,10-di-hidrobenzeno[b][1,8]-naftiridin-5-ona,

3-fluor-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

3-cloro-2-fluor-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

3-hidroxi-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-3-(piperazin-1-il)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

3-(2-dimetil-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona,

3-(2-amino-etoxi)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona e

3-(2-amino-etil-sulfonil)-10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzil)-9,10-di-hidroacridin-9-ona.

- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica caracterizado por se incorporar um derivado

heterocíclico tricíclico de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu sal éster hidrolisável in vivo quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

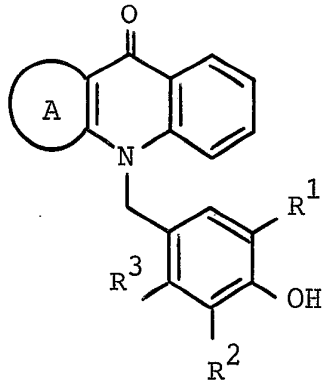
A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 16 de Agosto de 1990, sob o Nº. 9018044.9.

Lisboa, 14 de Agosto de 1991.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS TRICÍCLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

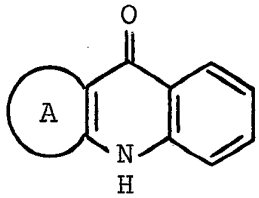
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado heterocíclico tricíclico de fórmula I,



I

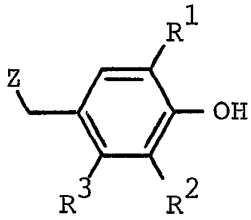
ou para a preparação de um seu sal farmaceuticamente aceitável ou de um seu éster hidrolisável in vivo, que compreende nomeadamente:

fazer-se o acoplamento de um composto de fórmula II



II

com um composto de fórmula III



III

em que Z representa um grupo removível;

desde que o grupo hidroxi fenólico no composto de fórmula III e qualquer grupo amino, alquil-amino, piperazinilo ou outro grupo hidroxi nos compostos de fórmulas II e III possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou em alternativa desde que qualquer desses grupos não necessite de ser protegido, após

o que se procede à remoção desse grupo de protecção recorrendo a quaisquer meios convencionais;