

(11) Número de Publicação: **PT 1710236 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/74 (2007.10) **A61K 31/14** (2007.10)

A61P 31/00 (2007.10) **A61P 33/00** (2007.10)

A61P 35/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2005.01.11**

(30) Prioridade(s): **2004.01.14 ES 200400072**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.10.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.03.24**
116/2010

(73) Titular(es):

CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (CSIC)%

SERRANO, 117 28006 MADRID

ES

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ES

(72) Inventor(es):

JUAN CARLOS LACAL SANJUAN

ES

JOAQUIN CAMPOS ROSA

ES

MIGUEL ANGEL GALLO MEZA

ES

ANTONIO ESPINOSA UBEDA

ES

(74) Mandatário:

JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES

AV. ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 131, 7º - C 1700-173
LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO

Campo da Invenção

A invenção refere-se de um modo geral a compostos que bloqueiam a biossíntese de fosforilcolina por meio do bloqueamento selectivo da enzima de quinase de colina (QCo) em células de tumor ou em células afectadas por uma infecção parasitária, sendo aplicáveis no tratamento de tumores e doenças parasitárias ou doenças produzidas por vírus, bactérias e fungos em animais incluindo seres humanos; assim como a um método para preparar os compostos da invenção e certos intermediários do referido método.

Antecedentes da Invenção

A quinase de Colina é a primeira enzima no caminho da síntese de Kennedy ou de fosfatidilcolina (FC) e fosforilata colina em fosforilcolina (FCo) usando adenosina 5'-trifosfato (ATF) como um doador de grupo de fosfato [Kent, C. *Prog. Lipid Res.*, 29, 87-105 (1990); Kennedy, E. P. *Fed. Proc.*, 20, 934-940 (1961)]. Genes *Ras* formam uma família chamada de oncogenes, os quais foram amplamente estudados porque são activados em 25-30% de todos os tumores humanos e alguns deles em 90% [Bos, J.L. *Cancer Res.* 49, 4682-4689 (1989); Kiaris, H., Spandidos, D. A. *Int. J. Oncol.*, 413-421 (1995)]. Proteínas *Ras* exercem um papel importante na transmissão de sinal intracelular devido ao seu envolvimento na regulação da proliferação de células, diferenciação terminal e senescência [Abdellatif, M., MacLellan, W. R.; Schneider, M. D. *J. Biol. Chem.*, 269, 15423-15426 (1994); Wiesmüller, L., Wittinghofer, F. *Cell Signal.*, 6, 247-267 (1994); Barbacid, M. *Eur. J. Clin. Invest.*, 20, 225-235 (1990); Hahn & Weinberg *Nat. Rev. Cancer*, 2:331 (2002); o Wright & Shay *Nat. Biotech.*, 20:682 (2002); Drayton & Cansa *Curr. Op. Gen. Dev.*, 12:98 (2002)]. A transformação mediada por vários oncogenes, entre os quais salientando-se os oncogenes *ras*, induz altos níveis de actividade de quinase de colina,

resultando num aumento anormal nos níveis intracelulares do seu produto, FCo [Lacal et al., *Nature* 330, 269-272 (1987); Lacal J. C. *Mol. Cell. Biol.* 10, 333-340 (1990); Teegarden, D., Taparowsky, E. J., Kent, C. J. *Biol. Chem.* 265, 6042-6047 (1990); Ratnam, S.; Kent, C. *Arch. Biochem. Biophys.* 323, 313-322 (1995); Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Peñalva, V., Lucas, L., Lacal, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285, 873-879 (2001); Ramírez de Molina, A., Peñalva, V.; Lucas, L., Lacal, J. C. *Oncogene* 21, 937-946 (2002)]. Factos adicionais suportam o papel da QCo na geração de tumores humanos porque estudos usando técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) mostraram altos níveis de FCo em tecidos de tumor humanos em relação a tecidos normais, incluindo, entre outros, tumores de mama, de cólon, de pulmão e de próstata [Ruiz-Cabello, J., Cohen, J. S. *NMR Biomed.* 5, 226-233 (1992); De Certaines, J. D., Larsen, V. A., Podo, F., Carpinelli, G., Briot, O., Henriksen, O. *NMR Biomed.* 6, 345-365 (1993); Smith, T. A. D., Bush, C., Jameson, C., Titley, J. C., Leach, M. O., Wilman, D. E. V., McCready, V. R. *NMR Biomed.* 6, 318-323 (1993)]. É de conhecimento comum que *ras* é um dos oncogenes mais profundamente estudados na carcinogénese humana e que a inibição de QCo mostrou ser uma nova e eficiente estratégia anti-tumor em células transformadas por oncogenes [Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B., Lacal, J. C. *Oncogene*, 8, 2959-2968 (1993); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. Lacal, J. C. *J. Cell. Biochem.*, 57, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997)]. Estas primeiras observações foram mais tarde extrapoladas *in vivo* em ratos pelados [Hernández-Alcoceba, R., Fernández, F., Lacal, J. C. *Cancer Res.* 59, 3112-3118 (1999)]. A pesquisa em inibidores de QCo identificou Hemicolinio-3 (HC-3) como um agente bloqueador relativamente poderoso e selectivo [Cuadrado A., Carnero A., Dolfi F., Jiménez B. and Lacal J.C. *Oncogene* 8, 2959-2968 (1993); Jiménez B., del Peso L., Montaner S., Esteve P. and Lacal J.C. *J. Cell. Biochem.* 57, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997)]. Este

homólogo de colina com uma estrutura de bifenila foi usado para projectar novas drogas anti-tumor. Dado que o HC-3 é um agente paralisante respiratório poderoso, não é um bom candidato para o uso clínico. A síntese de vários derivados tem sido baseada em modificações estruturais de HC-3 melhorando-se a actividade inibitória de QCo e suprimindo os seus efeitos tóxicos. O efeito inibidor produzido por compostos simétricos bisquaternizados em proliferação foi correlatado com a habilidade em induzir a produção de FCo em células inteiras [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997) and ES 2.117.950]. Quando o resíduo de 1,2-etileno-p-(bibenzildimetil-diíla) foi usado como espaçador entre as duas cabeças de piridínio catiónico substituídas na posição 4 [Campos, J., Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 10, 767-770 (2000)], as estruturas foram avaliadas pela sua habilidade em inibir a QCo isolada (em condições *ex vivo*) [Lacal J.C. *IDrugs* 4: 419-426 (2001)]. O grupo 4-NR₂ proveu uma contribuição considerável e foi proposto [Campos, J., Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 10, 767-770 (2000)] que o papel deste grupo é electrónico, pela deslocalização da carga positiva. Tem sido publicado o aumento na actividade de QCo em vários carcinomas de mama humanos [Ramírez de Molina, A., Gutiérrez, R., Ramos, M. A., Silva, J. M., Silva, J., Sánchez, J. J., Bonilla, F., Lacal, J. C. *Oncogene* 21, 4317-4322 (2002)]. Foi relatado recentemente que a alteração de QCo é um evento frequente nalguns tumores humanos tais como os de pulmão, colo-retais e tumores de próstata [Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Gutiérrez, R., Martínez-Piñero, L., Sánchez, J. J., Bonilla, F., Rosell, R., Lacal, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296, 580-583 (2002)].

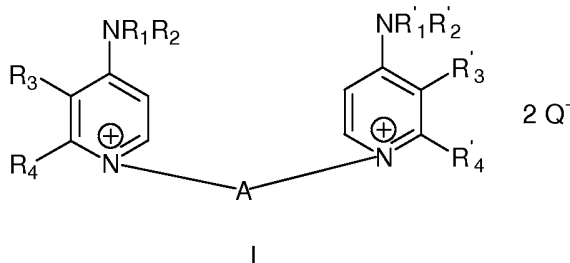
Os derivados de piridínio bisquaternizados descritos no estado da arte e particularmente na patente ES 2.117.950 mostram, porém, altos níveis de toxicidade, limitando sua aplicação terapêutica estendida.

Portanto, no estado da arte há necessidade de desenvolver compostos que tenham uma actividade que bloqueie a biossíntese de fosforilcolina em células de tumor ou em processos produzidos por infecções parasitárias, virais, bacterianas ou fungais, e, ao mesmo tempo, tenham baixos níveis de toxicidade.

Os autores da presente invenção verificaram, após pesquisa diligente, que certas modificações na estrutura dos compostos descritos no estado da arte e, particularmente, na patente ES 2.117.950, apresentam uma diminuição surpreendentemente inesperada e significativa nos níveis de toxicidade dos referidos compostos do estado da arte.

Breve Descrição da Invenção

Assim, a invenção prevê como seu primeiro objecto uma família de compostos tendo a fórmula I:



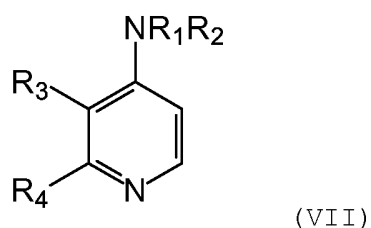
cuja estrutura é caracterizada por ter dois grupos de N-arila-aminopiridínio unidos por um espaçador. Além de agir como agentes bloqueadores de biossíntese de fosforilcolina, por meio de bloqueamento selectivo da enzima de quinase de colina em células de tumor ou potencialmente em processos produzidos por infecções parasitárias, virais, bacterianas ou fungais, os compostos desta família têm baixos níveis de toxicidade.

Num segundo objecto, a invenção proporciona o uso dos compostos da fórmula I em medicamentos.

Um objecto adicional da presente invenção consiste em proporcionar formulações farmacêuticas incluindo pelo menos um composto da fórmula I.

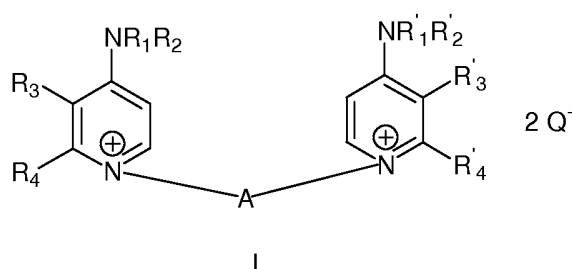
A invenção prevê, noutro objecto, um método para preparar os compostos da fórmula I.

Finalmente, a invenção proporciona os compostos da fórmula VII participando como compostos iniciais no método para preparar os compostos da fórmula I.



Descrição Detalhada da Invenção

No seu primeiro objecto, a invenção prevê uma família de compostos correspondendo à fórmula geral I:



em que

Q representa o conjugado base de um ácido orgânico ou inorgânico farmacêuticamente satisfatório;

R₁ e R'₁ representam, independentemente um do outro, um radical seleccionado do grupo formado por H e alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo ou alcóxilo;

R_2 e R'_2 representam, independentemente um do outro, um radical de arilo opcionalmente substituído por um halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcóxilo;

R_3 e R'_3 representam, independentemente um do outro, um radical selecionado do grupo formado por H, halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino, alcóxilo e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcóxilo, ou junto com R_4 e R'_4 respectivamente, e independentemente um do outro, um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcóxilo;

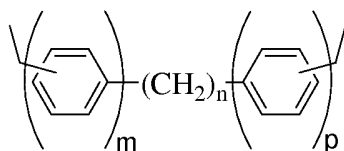
R_4 e R'_4 representam, independentemente um do outro, um radical selecionado do grupo formado por H e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcóxilo, ou junto com R_3 e R'_3 respectivamente, e independentemente um do outro, um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcóxilo; e

A representa um grupo espaçador.

Além de agir como agentes bloqueadores de biossíntese de fosforilcolina por meio de bloqueamento selectivo da enzima de quinase de colina em células de tumor ou em células afectadas por infecções parasitárias, os compostos que pertencem a esta família são caracterizados por ter níveis de toxicidade mais baixos do que os compostos com estrutura semelhante conhecidos do estado da arte. Esta característica dos compostos da invenção é mostrada nos exemplos dados abaixo.

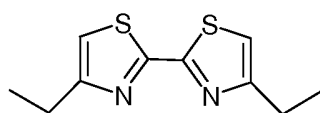
Devido à presente invenção, o grupo espaçador "A" é compreendido como qualquer estrutura orgânica divalente actuando como um elo de ligação entre o dois grupos piridínio presentes na estrutura definida pela fórmula I. Numa forma de realização particular da invenção, o espaçador A tem uma estrutura de acordo

com uma das fórmulas II, III, IV, V e VI. Estas fórmulas representam radicais; nelas, a linha - nas extremidades representa uma ligação, e não um grupo metilo.

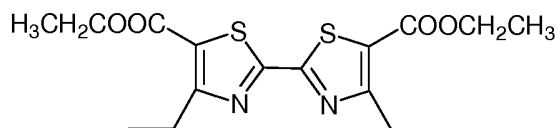


II

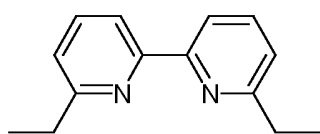
em que m, n e p representam inteiros que podem ter os seguintes valores: m = 0, 1; n = 0, 1-10; p = 0, 1; com a condição de que m, n e p não assumem o valor zero ao mesmo tempo.



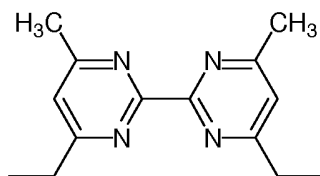
III



IV



V



II

De acordo com a presente invenção, os radicais R_1 e R'_1 , R_2 e R'_2 , como também R_3 e R_4 , R'_3 e R'_4 podem representar radicais

diferentes ou os mesmos radicais, dando origem a compostos assimétricos ou simétricos.

Numa forma de realização particular da invenção, os radicais R_2 e R'_2 representam, independentemente um do outro, um radical fenilo opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino e alcoxilo. Noutra forma de realização particular da invenção, os radicais R_1 e R'_1 representam um radical metilo, considerando que os radicais R_2 e R'_2 representam independentemente um do outro um radical fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes de halogéneo. Numa terceira forma de realização particular, ambos os radicais R_3 e R_4 e os radicais que R'_3 e R'_4 representam juntos, embora independentemente um do outro, um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes de halogéneo.

Os compostos preferidos da invenção são mostrados na tabela I a seguir:

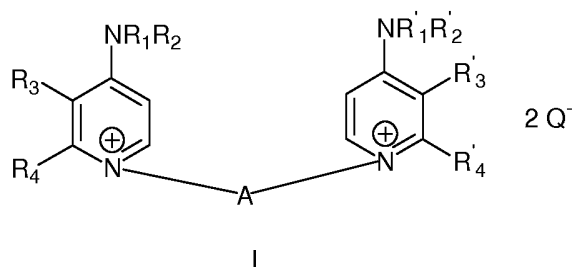


Tabela I

Nº	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG416B
3	H, H			ACG548B
4	H, H			ACG604A
5	-(CH=CH) ₂ -			RSM964A
6	-C ⁵ H=C ⁶ H-C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM820C
7	-(CH=CH) ₂ -			RSM932A
8	C ⁵ H=C ⁶ H-C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM824B
9	-(CH=CH) ₂ -			RSM936A
10	-C ⁵ H=C ⁶ H-C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM828B

*R₃ e R₄ podem significar que cada um é um hidrogénio ou ambos formam um único radical.

Finalmente, numa forma de realização preferida da invenção, a base conjugada de ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente satisfatório Q representa Br (brometo) ou F₆P (hexafluorofosfato).

Os compostos da invenção têm um efeito selectivo na sinalização de caminhos necessários para transformar certos oncogenes que não afectam células normais com a mesma intensidade e então, deixam uma margem suficiente para maior eficácia no tratamento anti-tumoral.

Por outro lado, os ensaios biológicos executados pelos autores da invenção permitem estender este tipo de actividade antiviral,

anti-parasítica ou actividade anti-fúngica porque é sabido que vários parasitas como *Plasmodium Falciparum* ou *Trypanosoma Cruzi*, vários vírus como adenovírus, bactérias como *Streptococcus Pneumoniae* e fungos como *Candida Albicans* requerem o caminho metabólico de síntese de fosfatidilcolina através de quinase de colina para completar seus ciclos de infecção nos humanos e animais. Neste sentido, a literatura suporta o papel da QCo no metabolismo intracelular em certos nucleosídeos em células Hep-G2, [Martin, L. T.; Faraj, A.; Schinazi, R. F.; Gosselin, G.; Mathe, C.; Imbach, J. -L.; Sommadossi, J. -P. *Biochemical Pharmacology*, 53, 75-87 (1997)], o uso de QCo como um marcador enzimático em doenças parasitárias [Wunderlich, F.; Helwig, M.; Schillinger, G.; Vial, H.; Philippot, J.; Speth, V. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 23, 103-115 (1987); Ancelin, M. L.; Vial, H. J. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids e and Lipid Metabolism*, 875, 52-58 (1986)], e a participação de QCo na biossíntese de fosfolipídios importantes em vírus [Balakivera L., Schoen G., Thouvenin E., Chroboczek J. J. *Virol.* 77:4858-4866 (2003)], bactérias [Whiting GC, Gillespie SH. *FEMS Microbiol Lett.* 138:141-145 (1996)] e fungos [Mago N, Khuller GK. *J. Med. Vet. Mycol.* 28:355-362 (1990)]; Mago N., Khuller GK. *J. Med. Vet. Mycol.* 28:355-362 (1990)]. Todos estes estudos apoiam que a inibição de QCo poderia ter consequências terapêuticas importantes na cura das doenças acima mencionadas.

Então, num segundo objecto, a invenção prevê o uso dos compostos da fórmula I em medicamentos. Especificamente, os compostos da fórmula I são reivindicados para o seu uso em medicamentos. Numa forma de realização particular, a invenção proporciona os compostos da fórmula I para o tratamento de cancro, preferivelmente, de mama, pulmão, colo-rectal e cancro pancreático. Noutra forma de realização particular, a invenção proporciona os compostos da fórmula I para o tratamento de doenças virais, preferivelmente aquelas causadas por Adenovírus; como também para o tratamento anti-parasítico, preferivelmente para as doenças provocadas por *Plasmodium* ou *Trypanosoma*; tratamento antibacterial, preferivelmente para as doenças provocadas por

Streptococcus; e tratamento anti-fúngica, preferivelmente para as doenças causadas por *Candida*.

Por outro lado, o uso de um composto de fórmula I é reivindicado na fabricação de um medicamento. Numa forma de realização particular, o composto da fórmula I é usado na fabricação de um medicamento para cancro, preferivelmente de mama, de pulmão, colo-rectal ou cancro pancreático. Noutra forma de realização particular, o composto da fórmula I é usado na fabricação de um medicamento para tratamento de doenças virais, preferivelmente aquelas causadas por Adenovírus; como também na fabricação de um medicamento para tratamento anti-parasítico, preferivelmente para as doenças causadas por *Plasmodium* ou *Trypanosoma*; na fabricação de um medicamento para tratamento de doenças bacterianas, preferivelmente aquelas causadas por *Streptococcus*, e na fabricação de uma droga para o tratamento de doenças fungais, preferivelmente as causadas por *Candida*.

No seu terceiro objecto, a invenção proporciona formulações farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de fórmula I como um ingrediente activo. As referidas formulações farmacêuticas podem conter um ou mais excipientes e/ou substâncias carreadoras. Além disso, as referidas formulações podem conter qualquer outro ingrediente activo inibindo a função da enzima de quinase de colina.

Os excipientes, substâncias carreadoras e substâncias auxiliares devem ser farmacêuticamente e farmacologicamente toleráveis, de tal sorte que podem ser combinados com outros componentes da formulação ou preparação e não ter efeitos adversos no organismo tratado. As composições ou formulações farmacêuticas incluem aquelas que são satisfatórias para administração oral ou parenteral (incluindo subcutânea, intradermal, intramuscular e administração intravenosa), embora a melhor rota de administração dependa das condições do paciente. As formulações podem ser na forma de doses únicas. As formulações podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos do campo da farmacologia. As

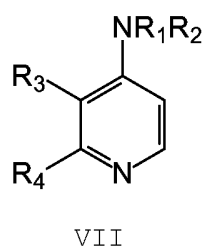
quantidades de substâncias activas a serem administradas podem variar de acordo com as particularidades da terapia.

A invenção também proporciona um método para preparar os compostos da fórmula I. Este objecto da invenção tem duas formas de realização diferentes conforme o composto da fórmula I tenha os mesmos, ou diferentes, grupos de aminopiridínio.

a) Um processo para obter os compostos da fórmula I no qual os grupos de aminopiridínio são os mesmos: o processo compreende reagir o derivado heterocíclico correspondente da fórmula VII e o derivado di-halogenado AX_2 (em que X representa o átomo de halogéneo: Cl, Br ou I) em quantidades molares de 2:1 em um solvente orgânico. A reacção acontece preferivelmente em butanona, em um tubo fechado e a uma temperatura de 90 a 110°C.

b) Um processo para obter os compostos da fórmula I no qual os grupos de aminopiridínio são diferentes: O processo compreende reagir o derivado heterocíclico correspondente da fórmula VII e o di-halogenado AX_2 derivado (onde X representa o átomo de halogéneo: Cl, Br ou I) em quantidades molares de 1:1 em um solvente orgânico de maneira a dar um produto monoquaternizado que é reagido novamente com outra molécula derivada heterocíclica diferente, em uma relação molar de 1:1, usando outro solvente orgânico que é mais polar do que o primeiro de maneira que o sal monoquaternizado previamente formado pode ser dissolvido. A primeira etapa da reacção acontece preferivelmente em butanona, em um tubo fechado e a uma temperatura de 90 a 110°C; considerando que a segunda etapa é executada preferivelmente em etanol em um tubo fechado e a uma temperatura de 90 a 110°C.

Finalmente, no seu último objecto, a invenção proporciona os compostos da fórmula VII participando como compostos iniciais no método para preparar os compostos da fórmula I.



em que:

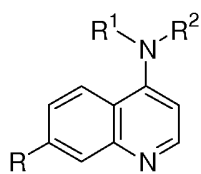
R_1 representa um radical seleccionado do grupo formado por H e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo ou alcoxilo;

R_2 representa um radical arilo opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo;

R_3 representa um radical seleccionado do grupo formado por H, halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino, alcoxilo e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcoxilo, ou junto com R_4 um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo;

R_4 representa um radical seleccionado do grupo formado por H, e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcoxilo, ou junto com R_3 um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo.

Entre os compostos preferidos entre os compostos da fórmula VII estão os compostos da fórmula VIII:



VIII

Composto	R ¹	R ²	R
A	Me		H
B	Me		Cl

Os seguintes exemplos são colocados como uma ilustração da presente invenção:

EXEMPLOS

Exemplos de Preparação

Composto 1 (código ACG560B): 1,1'-(benzeno-1,3-diílametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)piridínio] dibromido.

A mistura de 4-(4-cloro-N-metilanilina)piridina (125 mg, 0,57 mmol) e 1,3-bis(bromometilo)benzeno (75 mg, 0,28 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida em um tubo fechado a 100°C durante 144 horas. Depois de filtração e lavagem rigorosa com butanona, EtOAc e Et₂O, o composto 1 foi obtido puro como um sólido branco (125,2 mg, 62,7%); m.p.: 197-198°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, 4H, H-2,6_{pir}, J = 6,6); 7,64 (d, 4H, H-3,5_{anil}, J = 8,6); 7,57 (s, 1H, H-2_F); 7,45 (d, 5H, H-2,6_{anil} e H-5_F; J = 8,6); 7,37 (d, 2H, H-4,6_F, J = 7,7); 6,95 (bs, 4H, H-3,5_{pir}); 5,49 (s, 4H, CH₂N⁺); 3,46 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156,20 (C-4_{pir}); 142,75 (C-2,6_{pir}); 141,96 (C-1_{anil}); 136,18 (C-1,3_F); 132,78 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,73 (C-5_F); 128,37 (C-2,6_{anil}); 128,18 (C-4,6_F); 127,89 (C-2_F); 109,15 (C-3,5_{pir}); 59,16 (CH₂N⁺); 41,42 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C₃₂H₃₀N₄Cl₂Br (M-Br)⁺ 619,1031;

Encontrado: 619,1031. Análise para $C_{32}H_{30}N_4Cl_2Br_2 \cdot 1H_2O$. Calculado: C 53,43; H 4,56; N 7,63%. Encontrado: C 53,14; H 4,48; N 7,79%.

Composto 2 (código ACG416B): 1,1'-(bifenila-3,3'-diílametileno)bis[4-(N-metilanilina)piridínio] dibromido.

A mistura de 4-(N-metilanilina)piridina (216 mg, 1,17 mmol) e 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (200 mg, 0,58 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida em um tubo fechado a 100°C durante 24 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona, o produto sólido foi purificado através de recristalização a partir de MeOH e o resíduo foi moído com Et_2O . O composto 2 foi obtido como um sólido branco (294 mg, 71,5%); m.p.: 124-125°C. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (bs, 4H, H-2,₆_{pir}); 7,84 (s, 2H, H-2_F); 7,67 (d, 2H, H-6_F, $J = 7,7$); 7,56 (t, 4H, H-3,₅_{anil}, $J = 7,6$); 7,50-7,44 (m, 4H, H-5_F e H-4_{anil}); 7,39 (d, 2H, H-4_F, $J = 7,7$); 7,33 (d, 4H, H-2,₆_{anil}, $J = 7,5$); 6,95 (bs, 4H, H-3,₅_{pir}); 5,47 (s, 4H, CH_2N^+); 3,51 (s, 6H, Me). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 158,48 (C-4_{pir}); 144,82 (C-1_{anil}); 143,80 (C-2,₆_{pir}); 142,60 (C-1_F); 136,82 (C-3_F); 132,01 (C-3,₅_{anil}); 131,14 (C-5_F); 130,12 (C-4_{anil}); 128,99 (C-4_F); 128,82 (C-6_F); 128,58 (C-2_F); 127,52 (C-2,₆_{anil}); 110,29 (C-3,₅_{pir}); 61,97 (CH_2N^+); 41,42 (Me). HRMS (m/z): Calculado para $C_{38}H_{36}N_4Br$ (M-Br)⁺ 627,2123; Encontrado: 627,2122. Análise para $C_{38}H_{36}N_4Br_2 \cdot 2,5H_2O$. Calculado: C 60,56; H 5,48; N 7,43%. Encontrado: C 60,70; H 5,83; N 7,20%.

Composto 3 (código ACG548B): 1,1'-(bifenila-3,3'-diílametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina) piridínio] dibromido.

A mistura de 4-(4-cloro-N-metilanilina)piridina (235 mg, 1,07 mmol) e 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (183 mg, 0,53 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida em um tubo fechado a 100°C durante 24 horas. Depois de filtração e lavagem completa com $CHCl_3$, o produto sólido foi purificado através de recristalização a partir de MeOH, depois da adição de Et_2O até turvação. O

composto 3 foi obtido como um sólido branco (205 mg, 49,7%); m.p.: 279–280°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, 4H, H-2, $_{6\text{pir}}$, J = 6,5); 7,88 (s, 2H, H-2 $_{\text{F}}$); 7,67 (d, 2H, H-6 $_{\text{F}}$, J = 7,7); 7,61 (d, 4H, H-3, $_{5\text{anil}}$, J = 8,6); 7,51 (t, 2H, H-5 $_{\text{F}}$, J = 7,7); 7,42 (d, 6H, H-4 $_{\text{F}}$ e H-2, $_{6\text{anil}}$, J = 8,6); 6,99 (bs, 4H, H-3, $_{5\text{pir}}$); 5,51 (s, 4H, CH $_2$ N $^+$); 3,43 (s, 6H, Me). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6) (156,20 (C-4 $_{\text{pir}}$); 142,72 (C-2, $_{6\text{pir}}$); 142,05 (C-1 $_{\text{anil}}$); 140,01 (C-1 $_{\text{F}}$); 136,20 (C-3 $_{\text{F}}$); 132,79 (C-4 $_{\text{anil}}$); 130,53 (C-3, $_{5\text{anil}}$); 129,73 (C-5 $_{\text{F}}$); 128,47 (C-2, $_{6\text{anil}}$); 127,51 (C-4 $_{\text{F}}$); 127,14 (C-6 $_{\text{F}}$); 127,04 (C-2 $_{\text{F}}$); 109,20 (C-3, $_{5\text{pir}}$); 59,55 (CH $_2$ N $^+$); 40,73 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C $_{38}$ H $_{34}$ N $_4$ Cl $_2$ Br (M-Br) $^+$ 695,1344; Encontrado: 695,1344. Análise para C $_{38}$ H $_{34}$ N $_4$ Cl $_2$ Br $_2$ ·1,2H $_2$ O Calculado: C 57,12; H 4,59; N 7,01%. Encontrado: C 57,55; H 4,99; N 6,97%.

Composto 4 (código ACG604A): 1,1'-(bifenila-3,3'-diílametileno)bis[4-(3,5-dicloro-N-metilanilina)piridínio] dibromido.

A mistura de 4-(3,5-dicloro-N-metilanilina)piridina (200 mg, 0,80 mmol) e 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (136 mg, 0,40 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona Et $_2$ O, o composto 4 foi obtido como um puro sólido branco (270 mg, 79,7%); m.p.: 312–313°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, 4H, H-2, $_{6\text{pir}}$, J = 7,1); 7,92 (s, 2H, H-2 $_{\text{F}}$); 7,75 (s, 2H, H-4 $_{\text{anil}}$); 7,70 (d, 2H, H-6 $_{\text{F}}$, J = 7,6); 7,62 (d, 4H, H-2, $_{6\text{anil}}$, J = 1,8); 7,53 (t, 2H, H-5 $_{\text{F}}$, J = 7,6); 7,45 (d, 2H, H-4 $_{\text{F}}$, J = 7,6); 7,04 (d, 4H, H-3, $_{5\text{pir}}$, J = 7,1); 5,56 (s, 4H, CH $_2$ N $^+$); 3,44 (s, 6H, Me). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6) (156,20 (C-4 $_{\text{pir}}$); 145,27 (C-1 $_{\text{anil}}$); 142,86 (C-2, $_{6\text{pir}}$); 140,08 (C-1 $_{\text{F}}$); 136,11 (C-3 $_{\text{F}}$); 135,34 (C-3, $_{5\text{anil}}$); 129,70 (C-5 $_{\text{F}}$); 128,33 (C-4 $_{\text{anil}}$); 127,55 (C-4 $_{\text{F}}$); 127,14 (C-6 $_{\text{F}}$); 127,07 (C-2 $_{\text{F}}$); 125,97 (C-2, $_{6\text{anil}}$); 109,53 (C-3, $_{5\text{pir}}$); 59,65 (CH $_2$ N $^+$); 40,59 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C $_{38}$ H $_{32}$ N $_4$ Cl $_4$ Br (M-Br) $^+$ 763,0564; Encontrado: 763,0563. Análise para C $_{38}$ H $_{32}$ N $_4$ Cl $_4$ Br $_2$ ·0,1H $_2$ O Calculado: C 53,81; H 3,81; N 6,60%. Encontrado: C 53,41; H 4,19; N 6,25%.

Composto 5 (código RSM964A): 1,1'-(bifenila-3,3'-diilametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolínio]dibromido.

A mistura de 4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (212 mg, 0,78 mmol) e 3,3'-bis(bromometil)benzeno (134 mg, 0,39 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida em um tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona, EtOAc e Et₂O, composto 5 foi obtido como um puro sólido amarelado (134 mg, 40%); m.p.: 217-218°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (d, *J* = 7,4, 2H, H-2_{quin}); 8,18 (d, *J* = 8,9, 2H, H-8_{quin}); 7,84 (s, 2H, H-2_F); 7,63 (d, *J* = 7,5, 2H, H-5_{quin}); 7,56-7,43 (m, 18H, H-5,6_F, H-2,3,5,6_{anil}, H-3,6,7_{quin}); 7,23 (d, *J* = 7,4, 2H, H-4_F); 6,08 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,74 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 157,87 (C-4_{quin}); 147,46 (C-2_{quin}); 146,42 (C-1_{anil}); 140,03 (C-1_F); 138,83 (C-8a_{quin}); 135,61 (C-3_F); 133,50 (C-7_{quin}); 131,69 (C-4_{anil}); 130,27 (C-3,5_{anil}); 129,62 (C-5_F); 127,35 (C-6_F); 127,18 (C-2,6_{anil}); 126,73 (C-6_{quin}); 126,09 (C-4_F); 125,87 (C-5_{quin}); 125,67 (C-2_F); 119,65 (C-4a_{quin}); 119,14 (C-8_{quin}); 107,10 (C-3_{quin}); 57,28 (N⁺-CH₂); 44,94 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂ [(M-Br)]⁺ 795,1657. Encontrado: 795,1656. Análise para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂·3H₂O. Calculado: C 59,31; H 4,76; N 6,01%. Encontrado: C 59,24; H 4,70; N 5,65%.

Composto 6 (código RSM820C): 1,1'-(bifenila-3,3'-diilametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)-7-cloroquinolínio]dibromido.

A mistura de 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) e 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona e CHCl₃, o produto sólido foi purificado através de recristalização de EtOH ou EtOH/MeOH, depois da adição de Et₂O até turvação. O composto 6 foi obtido como um sólido amarelado (154 mg, 45%); m.p.: 220-221°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,19 (d, *J*

= 7,5, 2H, H-2_{quin}); 8,29 (d, $J = 1,7$, 2H, H-8_{quin}); 7,85 (s, 2H, H-2_F); 7,64 (d, $J = 7,2$, 2H, H-5_{quin}); 7,57-7,45 (m, 16H, H-5,6_F, H-2,3,5,6_{anil}, H-3,6_{quin}); 7,25 (d, $J = 7,7$, 2H, H-4_F); 6,08 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 157,68 (C-4_{quin}); 148,01 (C-2_{quin}); 146,14 (C-1_{anil}); 140,14 (C-1_F); 139,85 (C-8a_{quin}); 138,48 (C-7_{quin}); 135,51 (C-3_F); 132,11 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,80 (C-5_F); 129,45 (C-6_F); 127,32 (C-2,6_{anil}); 126,89 (C-6_{quin}); 126,12 (C-4_F); 125,91 (C-5_{quin}); 125,82 (C-2_F); 118,48 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4a_{quin}); 107,38 (C-3_{quin}); 57,14 (N⁺-CH₂); 45,18 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂ [(M-HBr-Br)]⁺ 783,1616. Encontrado: 783,1616. Análise para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂·1,5H₂O Calculado: C 56,76; H 4,04; N 5,76%. Encontrado: C 56,72; H 4,18; N 5,71%.

Composto 7 (código RSM932A): 1,1'-(bifenila-4,4'-diílametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolínio] dibromido.

A mistura de 4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (240 mg, 0,89 mmol) e 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (152 mg, 0,44 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona, o composto 7 foi obtido como um puro sólido amarelado (121 mg, 30%); m.p.: 255-257°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,19 (d, $J = 7,4$, 2H, H-2_{quin}); 8,12 (d, $J = 8,9$, 2H, H-8_{quin}); 7,83 (pst, $J = 7,5$, 2H, H-7_{quin}); 7,66 (d, $J = 8,2$, 2H, H-5_{quin}); 7,55 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,44 (d, $J = 8,9$, 4H, H-2,6_{anil}); 7,56-7,39 (m, 12H, H-2,3,5,6_F, H-3_{quin}, H-6_{quin}); 6,05 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 157,86 (C-4_{quin}); 147,41 (C-2_{quin}); 146,40 (C-1_{anil}); 139,11 (C-1_F); 138,78 (C-8a_{quin}); 134,30 (C-4_F); 133,47 (C-7_{quin}); 131,69 (C-4_{anil}); 130,26 (C-3,5_{anil}); 127,34 (C-3,5_F); 127,18 (C-2,6_{anil}), (C-2,6_F); 127,08 (C-6_{quin}); 126,08 (C-5_{quin}); 119,65 (C-4a_{quin}); 119,12 (C-8_{quin}); 107,06 (C-3_{quin}); 56,94 (N⁺-CH₂); 44,94 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂ [(M-Br)]⁺ 795,1657. Encontrado: 795,1658. Análise para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂·2H₂O Calculado: C 60,48; H 4,63; N 6,13%. Encontrado: C 60,06; H 4,48; N 5,87%.

Composto 8 (código RSM824B): 1,1'-(bifenila-4,4'-diílametileno)bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)-7-cloroquinolínio] dibromido.

A mistura de 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) e 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) em butanona seca (100 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona, o composto 8 foi obtido como um puro sólido amarelado (195 mg, 48%); m.p.: 276-277°C. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,14 (d, J = 7,4, 2H, H-2_{quin}); 8,23 (d, J = 1,6, 2H, H-8_{quin}); 7,73 (d, J = 8,3, 2H, H-5_{quin}); 7,69 (d, J = 8,4, 4H, H-2,6_F); 7,56 (d, J = 8,8, 4H, H-3,5_{anil}); 7,46 (d, J = 8,9, 4H, H-2,6_{anil}); 7,50-7,46 (m, 6H, H-6_{quin}, H-3_{quin}); 7,41 (d, J = 8,4, 4H, H-3,5_F); 6,04 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73 (s, 6H, Me). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 157,69 (C-4_{quin}); 147,98 (C-2_{quin}); 146,13 (C-1_{anil}); 139,82 (C-8a_{quin}); 139,21 (C-1_F); 138,51 (C-7_{quin}); 134,22 (C-4_F); 132,14 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,45 (C-2,6_{anil}); 127,54 (C-3,5_F); 127,33 (C-6_{quin}); 127,23 (C-2,6_F); 126,52 (C-5_{quin}); 118,47 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4a_{quin}); 107,33 (C-3_{quin}); 56,83 (N⁺-CH₂); 45,19 (Me). HRMS (m/z): Calculado para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂ [(M-HBr-Br)]⁺ 783,1616. Encontrado: 783,1614. Análise para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂. Calculado: C 58,38; H 3,83; N 5,92%. Encontrado: C 58,73; H 3,96; N 5,74%.

Composto 9 (código RSM936A): 1,1'-[etilenobis(benzeno-1,4-diílametileno)]bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolínio] dibromido.

A mistura de 4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (204 mg, 0,76 mmol) e 4,4'-bis(bromometil)bibenzilo (140 mg, 0,37 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona e CHCl₃, o composto 9 foi obtido como um puro sólido amarelado (70 mg, 20%); m.p.: 212-214°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (d, J = 7,4, 2H, H-2_{quin}); 8,10 (d, J = 8,9, 2H, H-8_{quin});

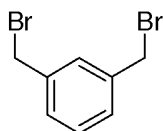
7,82 (pst, $J = 7,5$, 2H, H-7_{quin}); 7,54 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,44 (d, $J = 8,9$, 4H, H-2,6_{anil}); 7,52-7,39 (m, 6H, H-3_{quin}, H-5_{quin}, H-6_{quin}); 7,24 (s, 8H, H-2,3,5,6_F); 5,98 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73 (s, 6H, Me); 2,80 (s, 4H, CH_{2-F}). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 157,80 (C-4_{quin}); 147,34 (C-2_{quin}); 146,44 (C-1_{anil}); 141,55 (C-1_F); 138,74 (C-8a_{quin}); 133,36 (C-7_{quin}); 132,32 (C-4_F); 131,63 (C-4_{anil}); 130,25 (C-3,5_{anil}); 128,79 (C-3,5_F); 127,26 (C-6_{quin}); 127,17 (C-2,6_{anil}); 126,74 (C-2,6_F); 126,04 (C-5_{quin}); 119,66 (C-4a_{quin}); 119,19 (C-8_{quin}); 107,06 (C-3_{quin}); 57,10 (N⁺-CH₂); 44,93 (Me); 36,22 (CH_{2-F}). HRMS (m/z): Calculado para C₄₈H₄₂N₄Cl₂Br₂ [(M-Br)]⁺ 823,1970. Encontrado: 823,1970. Análise para C₄₈H₄₂N₄Cl₂Br₂·1H₂O Calculado: C 62,42; H 4,80; N 6,07%. Encontrado: C 62,29; H 4,59; N 6,09%.

Composto 10 (código RSM828B): 1,1'-[etilenobis(benzeno-1,4-diílametileno)]bis[4-(4-cloro-N-metilanilina)-7-cloroquinolínio] dibromido.

A mistura de 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) e 4,4'-bis(bromometil)bibenzilo (182 mg, 0,49 mmol) em butanona seca (40 ml) foi aquecida num tubo fechado a 100°C durante 72 horas. Depois de filtração e lavagem completa com butanona, o composto 10 foi obtido como um puro sólido amarelado (229 mg, 48%); m.p.: 256-257°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (d, $J = 7,4$, 2H, H-2_{quin}); 8,18 (d, $J = 1,5$, 2H, H-8_{quin}); 7,55 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,46 (d, $J = 8,8$, 4H, H-2,6_{anil}); 7,56-7,44 (m, 6H, H-3_{quin}, H-5_{quin}, H-6_{quin}); 7,24 (s, 8H, H-2,3,5,6_F); 5,97 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,72 (s, 6H, Me); 2,82 (s, 4H, CH_{2-F}). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 157,63 (C-4_{quin}); 147,91 (C-2_{quin}); 146,16 (C-1_{anil}); 141,74, 139,75 e 138,88 (C-7_{quin}, C-8a_{quin} e C-4_F); 132,20 (C-4_{anil}); 132,08 (C-1_F); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,39 (C-6_{quin}); 128,99 (C-3,5_F); 127,32 (C-2,6_{anil}); 126,90 (C-2,6_F); 126,48 (C-5_{quin}); 118,55 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4a_{quin}); 107,32 (C-3_{quin}); 57,02 (N⁺-CH₂); 45,17 (Me); 36,33 (CH_{2-F}). HRMS (m/z): Calculado para C₄₈H₄₀N₄Cl₄Br₂ [(M-HBr-Br)]⁺ 811,1927. Encontrado: 811,1926. Análise para C₄₈H₄₀N₄Cl₄Br₂·2H₂O Calculado: C 57,05; H 4,39; N 5,54%. Encontrado: C 57,14; H 4,07; N 5,46%.

Preparação de Reagentes

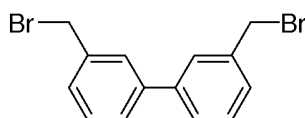
O composto α, α' -dibromo-m-xileno é um produto comercial provido pela Sigma-Aldrich Chemical S.A. com endereço na Avenida Valdelaparra n.º 51-53, 28100 Alcobendas (Madri, Espanha).



α, α' -dibromo-m-xileno

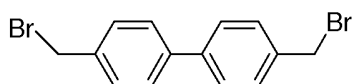
Os seguintes materiais iniciais foram preparados por meio dos métodos descritos nas referências respectivas:

- 1) - 3,3'-bis(bromometil)bifenilo



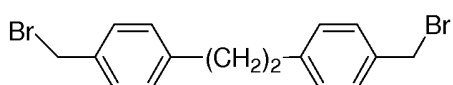
Werner, W. J. *Org. Chem.* 17, 523-528 (1952).

- 2) - 4,4'-bis(bromometil)bifenilo

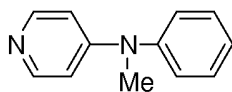


Szendey, G. L., Munnes, S. *Chem. Ber.* 94, 38-42 (1961); Staab, H. A., Haenel, M. *Chem. Ber.* 106, 2190-2202 (1973).

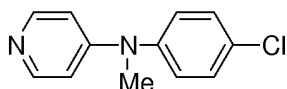
- 3) - Bis-p-(bromometil)bibenzilo



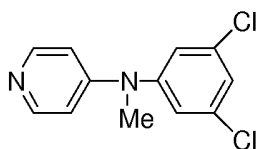
Cram, D. J., Steinberg, J. J. *Am. Chem. Soc.* 73, 5691-5704 (1951).

4) - 4-(*N*-Metilanilina)piridina

Campos, J., Núñez, M. C., Sánchez, R., Gómez-Vidal, J. A., Rodríguez-González, A., Báñez, M., Gallo, M. Á., Lacal, J. C., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem.* 10, 2215-2231 (2002).

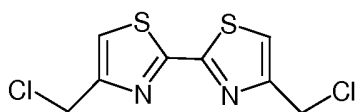
5)- 4-(4-Cloro-*N*-metilanilina)piridina

Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* 38, 109-116 (2003).

6) - 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilina)piridina

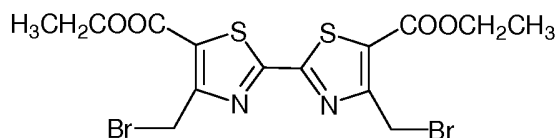
Este composto foi preparado a partir de 4-cloropiridina hidrocloreto e 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilina)piridina de acordo com o processo previamente descrito em: Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* 38, 109-116 (2003). Por outro lado, 3,5-dicloro-*N*-metilanilina foi obtido seguindo o processo descrito no seguinte trabalho: Leeson, P. D., Baker, R., Carling, R. W., Curtis, N. R., Moore, K. W., Williams, B. J., Foster, A. C., Donald, A. E., Kemp, J. A., Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* 34, 1243-1252 (1991).

7) - 4,4'-Bis(clorometil)-[2,2']bitiazolilo.



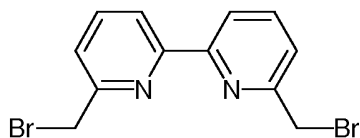
Ref.: Chi, E. F.; Chu, T. I. *Record (Pequim)*, 1, 45 (1957); *Chem. Abstract*, 52, 6321 a,b (1957).

8) - Dietilo 4,4'-Bis(bromometil)-[2,2']bitiazolila-5,5'-dicarboxilato



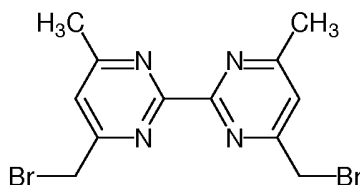
Ref.: Lehn, J. -M.; Regnouf de Vains, J. -B. *Tetrahedron Lett.*, 30, 2209-2212 (1989).

9. - 6,6'-Bis(bromometil)-[2,2']bipiridina



Ref.: Rodríguez-Ubis, J. -C.; Alfa, B.; Plancherel, D.; Lehn, J. -M. *Helv. Chim. Acta*, 67, 2264 (1984).

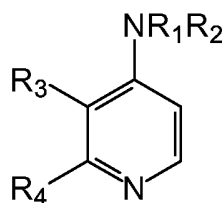
10. - 6,6'-Bis(bromometil)-4,4'-dimetil-[2,2']bipirimidinila



Ref.: Lehn, J. -M.; Regnouf de Vains, J. -B. *Tetrahedron Lett.*, 30, 2209-2212 (1989).

Preparação de Novos Materiais Iniciais

Os compostos de fórmula VII:

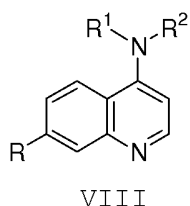


VII

podem ser preparados reagindo-se a 4-anilina ou derivado de quinolina com a 4-cloro-anilina correspondente em ácido acético

glacial com refluxo. Após resfriamento, a solução é basificada com uma solução de hidróxido de sódio e a suspensão resultante é subsequentemente concentrada e purificada através de cromatografia *flash*.

Exemplos de obtenção dos compostos da fórmula VIII são providos abaixo:



Nº Intermediário	R ¹	R ²	R
A	Me		H
B	Me		Cl

Composto VIII A - 4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina.

Uma solução de 4-cloroquinolina (5 mmol) e de 4-cloro-N-metilanilina (10 mmol) em ácido acético glacial (15 ml) foi aquecida com refluxo durante 3 h sob de um fluxo de argônio. Após resfriamento a solução foi basificada com uma 10% solução de NaOH até um pH = 10 e a suspensão resultante foi concentrada num evaporador rotativo e purificada por meio de cromatografia *flash* (9:1, CH₂Cl₂:MeOH) para dar a molécula alvo como um xarope amarelado (97%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, J = 8,5, 1H, H-2_{quin}); 7,70 (d, J = 8,5, 1H, H-5_{quin}); 7,65 (t, J = 7,9, 1H, H-7_{quin}); 7,38 (t, J = 8,5, 1H, H-6_{quin}); 7,35 (d, J = 7,9, 1H, H-8_{quin}); 7,17 (d, J = 8,9, 2H, H-3,5_{anil}); 7,14 (d, J = 8,5, 1H, H-3_{quin}); 6,76 (d, J = 8,9, 2H, H-2,6_{anil}); 3,45 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 153,37 (C-4_{quin}); 151,16 (C-2_{quin}); 150,01 (C-1_{anil}); 148,17 (C-8a_{quin}); 135,02 (C-4_{anil}); 130,07 (C-7_{quin}); 129,52

(C-6_{quin}); 129,29 (C-3,5_{anil}); 126,26 (C-4a_{quin}); 126,07 (C-5_{quin}); 124,40 (C-8_{quin}); 119,79 (C-2,6_{anil}); 115,08 (C-3_{quin}); 41,75 (Me), HRMS (m/z): Calculado para C₁₆H₁₃N₂Cl [(M+H)]⁺ 269,0845. Encontrado: 269,0845. Análise para C₁₆H₁₃N₂Cl. Calculado: C 71,51; H 4,88; N 10,42%. Encontrado: C 71,60; H 4,71; N 10,33%.

Composto VIII B - 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina.

Uma solução de 4,7-dicloroquinolina (5 mmol) e de 4-cloro-N-metilanilina (10 mmol) em ácido acético glacial (15 ml) foi aquecida com refluxo durante 3 h sob um fluxo de argônio. Após resfriamento a solução foi basificada com uma 10% solução de NaOH até um pH = 10 e a suspensão resultante foi concentrada num evaporador rotativo e purificada por meio de cromatografia *flash* (9:1, CH₂Cl₂:MeOH) para dar para o intermediário II como um xarope amarelado (59%) ¹H-RMN (300 MHz, CH₃OD): δ 8,66 (d, *J* = 7,1, 1H, H-2_{quin}); 7,94 (d, *J* = 2,0, 1H, H-8_{quin}); 7,53 (d, *J* = 8,8, 2H, H-3,5_{anil}); 7,41-7,37 (m, 2H, H-5,6_{quin}); 7,47 (d, *J* = 8,8, 2H, H-2,6_{anil}); 7,32 (d, *J* = 7,1, 2H, H-3_{quin}); 3,76 (s, 3H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, CH₃OD): δ 159,86 (C-4_{quin}); 147,63 (C-7_{quin}); 143,86 (C-2_{quin}); 141,46 (C-1_{anil}); 140,56 (C-8a_{quin}); 135,02 (C-4_{anil}); 132,01 (C-3,5_{anil}); 129,92 (C-6_{quin}); 128,58 (C-2,6_{anil}); 127,98 (C-5_{quin}); 120,56 (C-8_{quin}); 118,71 (C-4a_{quin}); 107,38 (C-3_{quin}); 45,74 (Me), HRMS (m/z): Calculado para C₁₆H₁₂N₂Cl₂ [(M+H)]⁺ 303,0456. Encontrado: 303,0456. Análise para C₁₆H₁₂N₂Cl₂. Calculado: C 63,38; H 3,99; N 9,24%. Encontrado: C 63,46; H 3,71; N 9,17%.

Ensaio Ex Vivo da Actividade de QCo Humana

A quinase de colina recombinante expressa em *E. Coli* no ensaio de tamponamento (*buffer*) (100 mM Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM ATF e 200 μM de colina na presença de cloreto de metilo[¹⁴C]-colina (50-60 μCi/mmol)) foi usada para os ensaios *ex vivo*. As reacções foram executadas a 37°C durante 30 minutos e foram paradas com ácido tricloroacético resfriado com gelo para uma concentração final de 16%. As amostras foram lavadas com éter

de dietila saturado com água e foram liofilizadas. Os derivados de colina hidrofílicos foram resolvidos em placas de cromatografia de camada fina de acordo com um processo já descrito [Ramírez, A., Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J.C. *Oncogene* 21, 937-946 (2002)].

Estes ensaios foram executados com os compostos 1-10 da invenção como também com os compostos EC1-EC6, compostos conhecidos do estado da arte, especificamente na patente ES 2.117.950. Os resultados estão resumidos na tabela II.

Ensaio de Proliferação de Célula

As células HT-29 foram semeadas em placas de 24 partições (35 x 10³ células/partição) e foram incubadas durante 24 horas. Então as células foram tratadas com diferentes concentrações de inibidores de QCo no meio de cultura usual. Três dias depois, as partições foram aspiradas e um meio fresco e mais quantidade de droga foram adicionados, e as células foram mantidas por mais três dias. A quantificação das células restantes em cada partição foi executada por meio do método violeta Cristal [Gillies, R. J., Didier, N., Denton, M. *Anal. Biochem.* 159, 109-113 (1986)], com algumas modificações [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997)]. Brevemente, as células foram lavadas com tamponante TD e fixadas com 1% de glutaraldeído durante 15 minutos. Após lavar novamente com TD, os núcleos das células foram coloridos com 0,1% de Violeta Cristal por pelo menos 30 minutos e lavadas três vezes com água destilada. A coloração adsorvida foi resuspensa em 10% de ácido acético e a absorvência a 595 nm foi determinada num espectrómetro. Os resultados obtidos estão resumidos na forma de um valor de IC₅₀, isto é, a concentração do composto requerida para produzir 50% de inibição. Este valor é determinado através de ajuste iterativo de curva. Dois valores são determinados para cada ponto da curva, a experiência foi repetida duas ou três vezes e os valores médios foram estimados. Nos poucos casos em que dois valores diferiam mais de 50%, uma terceira experiência foi executada para

determinar o valor real. O valor de IC_{50} como uma medida de potência é usado para relacionar a actividade biológica dos compostos com a sua estrutura química.

Estes ensaios foram executados com os compostos 1-10 da invenção bem como com os compostos EC1-EC6, compostos conhecidos do estado da arte, especificamente na patente ES 2.117.950. Os resultados estão resumidos na tabela II.

Ensaio de Toxicidade

Os ensaios de toxicidade foram executados com ratos Balb C com 1 mês de idade pesando aproximadamente 25-30 gramas no começo da experiência. Os ratos foram inoculados com quantidades diferentes de cada composto numa faixa de 0,1 mg/kg até 25 mg/kg, em doses diárias durante 5 dias sucessivos. Depois das cinco doses, os ratos foram deixados descansar por 9 dias e as condições geral e de sobrevivência foram analisadas, prestando-se atenção especial aos efeitos na sua pelagem, comportamento, hábitos alimentares e peso. As doses que provocaram uma mortalidade de 50% foram registadas como a correspondente toxicidade IC_{50} . Os resultados obtidos com os novos compostos mostram uma clara melhoria da actividade quando a sua toxicidade é reduzida, medida pela sua IC_{50} correspondente.

Estes ensaios foram executados com os compostos 1-10 da invenção como também com os compostos EC1-EC6, compostos conhecidos do estado da arte, especificamente na patente ES 2.117.950. Os resultados estão resumidos na tabela II.

A seguinte tabela II resume os resultados obtidos nos ensaios que foram executados.

Tabela II

Nº	Código	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	ex vivo IC ₅₀ (µM)	HT-29 IC ₅₀ (µM)	toxicidade IC ₅₀ (mg/Kg)
1	ACG560B	H, H			5,7	3,3	17,5
2	ACG416B	H, H			0,42	2,2	13,6
3	ACG548B	H, H			1,9	1,9	20
4	ACG604A	H, H			2,6	1,8	16,7
EC1	ACG516B	H, H			5,8	2,6	12,5
EC2	ACG492A	H, H			1,9	1,6	11,5
5	RSM964A	- (CH=C H) ₂ -			1,3	1,6	>25
6	RSM820C	- C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C H-			5,70	1,90	>20
EC3	RSM856B	- C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C H-	-NMe ₂		9,60	0,70	2,9
EC4	RSM1076 A	- C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C H-			1,20	0,40	10
7	RSM932A	- (CH=C H) ₂ -			2,0	1,2	12,5

Nº	Código	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	ex vivo IC ₅₀ (µM)	HT-29 IC ₅₀ (µM)	toxicidade IC ₅₀ (mg/Kg)
8	RSM824B	— C ⁵ H=C ⁶ H— C ⁷ Cl=C H—			11,4	1,2	15
9	RSM936A	— (CH=C H) ₂ —			4,8	0,7	16,7
10	RSM828B	— C ⁵ H=C ⁶ H— C ⁷ Cl=C H—			5,70	0,80	12,5
EC5	RSM1084 A	— C ⁵ H=C ⁶ H— C ⁷ Cl=C H—			1,00	0,20	7,5
EC6	JC/947A	H, H	—NMe ₂		22	2,5	0,3

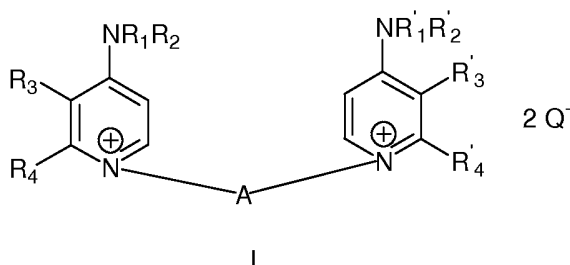
* R₃ e R₄ podem significar que cada um é um hidrogénio ou ambos formam um único radical.

Pode ser observado dos dados da tabela II que os compostos da presente invenção têm uma toxicidade consideravelmente mais baixa do que os compostos da patente ES 2.117.950, considerando que eles mantêm valores semelhantes ou maiores da actividade anti-proliferativa contra células derivadas de tumores de cultura, e de atividade anti-tumoral *in vivo* contra tumores humanos inoculados em ratos imuno-suprimidos.

Lisboa, 11 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, caracterizados pelo facto de compreenderem um composto tendo uma fórmula geral I:



em que:

Q representa o conjugado base de um ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente satisfatório;

R₁ e R'₁ representam, independentemente um do outro, um radical selecionado do grupo formado por H e alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo ou alcóxido;

R₂ e R'₂ representam, independentemente um do outro, um radical de arilo opcionalmente substituído por um halogénio, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino ou alcóxido;

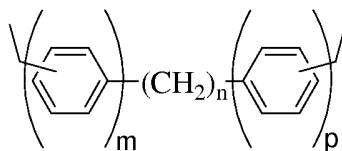
R₃ e R'₃ representam, independentemente um do outro, um radical selecionado do grupo formado por H, halogénio, trifluorometil, hidroxilo, amino, alcóxido e alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcóxido, ou junto com R₄ e R'₄ respectivamente, e independentemente um do outro, um radical -CH=CH-CH=CH- opcionalmente substituído por halogénio, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino ou alcóxido;

R₄ e R'₄ representam, independentemente um do outro, um radical selecionado do grupo formado por H e alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por halogénio, trifluorometil,

hidroxilo, amino ou alcoxilo, ou junto com R_3 e R'_3 respectivamente, e independentemente um do outro, um radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo; e

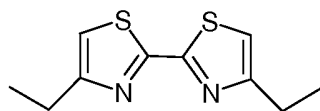
A representa um grupo espaçador.

2. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de que o espaçador A tem uma fórmula seleccionada de:

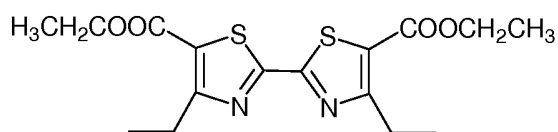


II

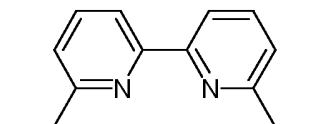
em que m, n e p representam inteiros que podem ter os seguintes valores: $m = 0, 1$; $n = 0, 1-10$; $p = 0, 1$; com a condição de que m, n e p não assumam o valor zero ao mesmo tempo.



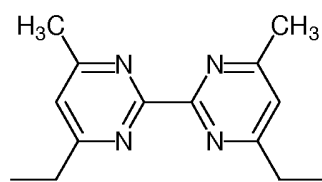
III



IV



V



VI

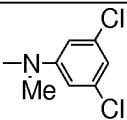
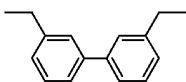
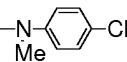
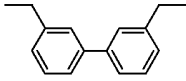
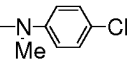
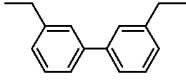
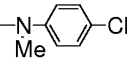
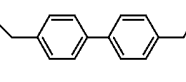
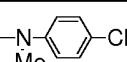
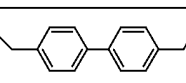
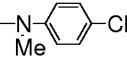
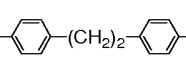
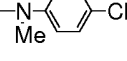
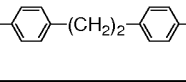
3. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de que R_2 e R'_2 representam, independentemente um do outro, um radical fenilo opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino e alcoilo.

4. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo facto de que R_1 e R'_1 representam um radical metilo, e que R_2 e R'_2 representam, independentemente um do outro, um radical fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes de halogéneo.

5. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizados pelo facto de que R_3 e R_4 e R'_3 e R'_4 representam juntos, embora independentemente um do outro, um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes de halogéneo.

6. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de terem os seguintes substituintes:

No.	(R_3, R_4) e (R'_3, R'_4)	NR_1R_2 e $NR'_1R'_2$	A	Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG416B
3	H, H			ACG548B

4	H, H			ACG604A
5	$-(CH=CH)_2-$			RSM964A
6	$-C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H-$			RSM820C
7	$-(CH=CH)_2-$			RSM932A
8	$-C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H-$			RSM824B
9	$-(CH=CH)_2-$			RSM936A
10	$-C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H-$			RSM828B

7. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo facto de que Q representa Br (brometo) ou F₆P (hexafluorofosfato).

8. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de compreenderem uma formulação farmacêutica incluindo pelo menos um composto definidos pelas reivindicações 1 a 7 como um ingrediente activo.

9. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de compreenderem um composto para uso em medicamentos, particularmente para uso no tratamento de cancro, no tratamento anti-viral, anti-parasítico e anti-fúngico.

10. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de

compreenderem um composto para uso no tratamento de cancro de mama, pulmão, colo-rectal e pancreático.

11. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de compreenderem o uso de um composto na fabricação de um medicamento, particularmente para o tratamento de cancro, e tratamento anti-viral, anti-parasítico e anti-fúngico.

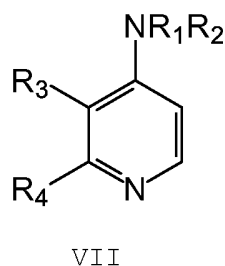
12. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de compreenderem o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de cancro de mama, pulmão, colo-rectal e pancreático.

13. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de compreenderem um processo para preparar um composto compreendendo reagir:

a) o derivado heterocíclico correspondente da fórmula VII e o derivado dihalogenado AX_2 (onde X representa o átomo de halogéneo: Cl, Br ou I) em quantidades molares de 2:1 em um solvente orgânico, ou,

b) o derivado heterocíclico correspondente da fórmula VII e o derivado dihalogenado AX_2 (onde X representa o átomo de halogéneo: Cl, Br ou I) em uma relação de molar de 1:1 em um solvente orgânico, de maneira a dar um produto monoquaternizado que é reagido novamente com outra molécula derivada heterocíclica diferente, em uma relação molar de 1:1, usando um solvente orgânico que é mais polar do que o primeiro.

14. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, caracterizados pelo facto de compreenderem um composto tendo a fórmula geral VII:



em que

R_1 representa um radical selecionado do grupo formado por H e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo ou alcoxilo;

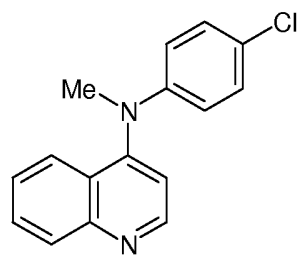
R_2 representa um radical arilo opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo;

R_3 representa um radical selecionado do grupo formado por H, halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino, alcoxilo e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcoxilo, ou junto com R_4 um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo;

R_4 representa um radical selecionado do grupo formado por H, e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, amino ou alcoxilo, ou junto com R_3 um radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente substituído por halogéneo, trifluorometil, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino ou alcoxilo.

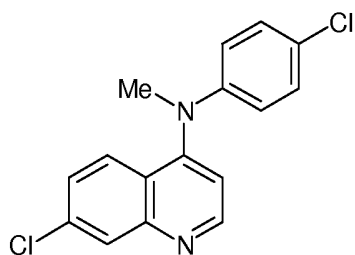
15. **DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO**, de acordo com a reivindicação 14, caracterizados pelo facto de compreenderem um composto tendo as fórmulas:

4-(4-cloro-*N*-metilanilina)quinolina



VIII A

e 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilina)quinolina



VIII B.

Lisboa, 11 de Junho de 2010

RESUMO

DERIVADOS DE PIRIDÍNIO E QUINOLÍNIO

A invenção provê compostos bloqueadores de biossíntese de fosforilcolina da fórmula I por meio do bloqueamento selectivo da enzima de quinase de colina em células de tumor ou em células afectadas por infecções parasitárias sendo então aplicáveis no tratamento de tumores e doenças parasitárias ou doenças produzidas por vírus e fungos em animais, incluindo seres humanos; bem como um método para preparar os compostos da invenção e certos intermediários do referido método.