



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0909017-7 A2



(22) Data do Depósito: 26/03/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2020

(54) Título: TETRA-HIDROFENANTRIDINONAS E TETRAIDROCICLOPENTAQUINOLINONAS COMO INIBIDORES DE POLIMERIZAÇÃO DE TUBULINA E PARP, SEUS USOS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS COMPREENDE, BEM COMO PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int. Cl.: C07D 221/12; C07D 401/06; A61K 31/473; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 27/03/2008 EP 08 153432.3.

(71) Depositante(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

(72) Inventor(es): PATRICK RENÉ ANGIBAUD; LAURENCE ANNE MEVELLEC; BRUNO ROUX; PIERRE-HENRI STORCK; CHRISTOPHE MEYER; JORGE EDUARDO VIALARD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009053598 de 26/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/118382 de 01/10/2009

(85) Data da Fase Nacional: 23/09/2010

(57) Resumo: TETRA-HIDROFENANTRIDINONAS E TETRA- HIDROCICLOPENTAQUINOLINONAS COMO INIBIDORES DE POLIMERIZAÇÃO DE TUBULINA E PARP, SEUS USOS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS COMPREENDE, BEM COMO PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I), seu uso como inibidores de polimerização de tubulina e seu uso como inibidores de PARP bem como composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos da fórmula (I) (I) em que R1, R2 , R3, R4, R5, R6, R7 e Y têm os significados definidos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TETRA-HIDROFENANTRIDINONAS E TETRA-HIDROCICLOPENTAQUINOLINONAS COMO INIBIDORES DE POLIMERIZAÇÃO DE TUBULINA E PARP, SEUS USOS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS COMPREENDE, BEM COMO PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a inibidores de polimerização de tubulina e PARP e provê compostos e composições contendo os compostos descritos. Além do mais, a presente invenção provê métodos de uso dos inibidores de polimerização de tubulina e PARP descritos, por exemplo, como um remédio.

Antecedentes da Invenção

A enzima nuclear de poli(ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) é um membro da família de enzima de PARP. Essa família de desenvolvimento de enzimas consiste em PARPs tais como, por exemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 e Vault-PARP; e Tanquirases (TANKs), tais como, por exemplo: TANK-1 e TANK-2. PARP é também chamada de poli(adenosina 5'-difosforibose) polimerase ou PARS (poli(ADP-ribose) sintetase).

Tanquirases (TANKs) foram identificadas como componentes do complexo telomérico de ser humano. Elas foram propostas também por terem funções na regulação do fuso mitótico e no tráfego de vesículas e elas podem servir como armações para proteínas envolvidas em vários outros processos celulares. Telômeros, que são essenciais para a estabilidade e manutenção de cromossoma, são mantidos por telomerase, uma transcriptase reversa especializada. TANKs são (ADP-ribose)transferases com algumas características tanto de proteínas de sinalização quanto de proteínas citoesqueléticas. Elas contêm o domínio de PARP, que catalisa poli-ADP-ribosilação de proteínas de substrato, o motivo alfa estéril, que é compartilhado com certas moléculas de sinalização e o domínio de ANK, que contém de 16 a 24 repetições de anquirina, também presentes na anquirina de proteína citoesquelética. O domínio de ANK interage com uma variedade de proteí-

nas diferentes, incluindo a proteína telomérica, Fator de ligação de repetição de telômero-1 (TRF-1). Essas proteínas eram, portanto, chamadas de ADP-ribose polimerases relacionadas com anquirina de interação com TRF1 (TANKs).

5 Uma função de TANKs é a ADP-ribosilação de TRF-1. Função de telômero de ser humano é regulada por um complexo de proteínas associadas à telômero que inclui as duas proteínas de ligação específicas de telômero, TRF-1 e TRF-2. TRF-2 protege as extremidades de cromossoma, e TRF-1 regula comprimento de telômero. ADP-ribosilação inibe a capacidade
10 de TRF-1 de se ligar a DNA telomérico. Essa poli-ADP-ribosilação de TRF-1 libera TRF-1 dos telômeros, desse modo abrindo o complexo telomérico e permitindo acesso a telomerase. Portanto, TANKs funcionam como reguladores positivos de comprimento do telômero, permitindo alongamento dos telômeros por telomerase.

15 Outras funçõesfunção para TANKs são sugeridas pela identidade de proteínas com a qual elas interagem - a aminopeptidase responsável por insulina, as proteínas de Mcl1 (que são membros da família de Bcl-2), o antígeno-1 nuclear de Epstein-Barr, a proteína de aparelho mitótico e nuclear e o fator heterocromático e citoplásmico TAB182 - e suas várias localiza-
20 ções subcelulares (poros nucleares, aparelho de Golgi e centrôssomas mitóticos).

Tanquirase -2 (TANK-2) difere de tanquirase-1 (TANK-1) pelo fato de que ela carece de um domínio de HPS N-terminal (constituído de repetições homopoliméricas de resíduos de His, Pro e Ser), encontrada em
25 TANK1. No entanto, provavelmente tem algumas funções de sobreposição com tanquirase-1, visto que ambas as proteínas têm localizações subcelulares, se associam entre si, e ligam muitas das mesmas proteínas.

PARP-1 é uma principal proteína nuclear de 116 kDa que consiste em três domínios: um domínio de ligação de DNA N-terminal contendo
30 dois dedos de zinco, um domínio de automodificação e um domínio catalítico C-terminal. A enzima sintetiza poli(ADP-ribose), um polímero ramificado que consiste em mais de 200 unidade de ADP-ribose. Os aceitantes de proteína

de poli(ADP-ribose) estão direta ou indiretamente envolvidos na manutenção da integridade de DNA. Eles incluem histonas, proteínas de HMG, topoisomerasas, polimerases de RNA e DNA, ligases de DNA, endonucleases dependentes de Ca^{2+} e de Mg^{2+} e fatores de reparo de excisão de base e de reparo de rompimento de fio único. Proteína de PARP é expressa em um nível alto em muitos tecidos, mais notavelmente no sistema imune, coração, cérebro e células de linha de germe. Sob condições fisiológicas normais, há atividade mínima de PARP. No entanto, dano no DNA causa uma ativação imediata de PARP por até 500 vezes. A produção de poli(ADP-ribose) resultante tem três consequências: Primeiro, poli(ADP-ribosil)ação induziu dano no DNA das extremidades de N- e C-terminais de histona H1 e H2B ou a interação seletiva dessas proteínas com poli(ADP-ribose) ligada a PARP ou livre contribui para a relaxação da fibra de cromatina de 30 nm e aumenta o acesso a ruptura; segundo, sinaliza a ocorrência e a extensão do dano de DNA de modo que a célula possa estabelecer uma resposta adaptativa de acordo com a severidade da lesão (reparo de DNA ou suicídio de célula); terceiro, media o recrutamento rápido de fatores de reparo de excisão de base e de reparo de rompimento de fio único.

Rompimentos de fio único (SSBs) ocorrem espontaneamente em todas as células. Na ausência de atividade de PARP-1 esses SSBs podem ser convertidos em rompimentos de fio duplo (DSBs) durante a replicação que pode levar a colapso dos garfos de replicação. DSBs são identificados pela sua marca epigenética, a fosforilação da variante de histona de núcleo H2AX (γH2AX). A descondensação local muito rápida da cromatina, que ocorre de um modo dependente de γH2AX em DSB's pode ser atribuída a produção de poli(ADP-ribose) que é mediada localmente por PARP-1.

Também sugestões sobre o desenvolvimento ou ambientais, tais como esteroides ou choque térmico, induzem a ativação de PARP-1 e a separação dependente de poli(ADP-ribose) de histonas oriundas de cromatina, desse modo favorecendo a abertura da estrutura de cromatina, que pode permitir ativação transcricional na ausência dos rompimentos de DNA.

Ativação de PARP extensa em células que sofrem de dano de

- 5 DNA maciço leva à depleção severa de NAD^+ . A semivida curta de poli(ADP-ribose) resulta em uma taxa de mudança rápida. Uma vez que poli(ADP-ribose) é formada, ela é rapidamente degradada pela glicoidrolase de poli(ADP-ribose) constitutivamente ativa (PARG), juntamente com fosfodiesterase e proteína de (ADP-ribose) liase. PARP e PARG formam um ciclo que converte uma grande quantidade de NAD^+ em ADP-ribose. Em menos do que uma hora, ultraestimulação de PARP pode causar uma queda de NAD^+ e ATP para menos do que 20% do nível normal. Tal cenário é especialmente nocivo durante a isquemia quando privação de oxigênio já drasticamente
 10 comprometeu a potência de energia celular. Produção de radical livre subsequente durante reperfusão é admitida ser uma principal causa de dano de tecido. Parte da queda de ATP, que é típica em muitos órgãos durante a isquemia e reperfusão, poderia estar ligada a depleção de NAD^+ devido a mudança de poli(ADP-ribose). Assim, inibição de PARP ou de PARG é esperada para preservar o nível de energia celular desse modo potencializando a
 15 sobrevivência de tecidos isquêmicos depois do insulto.

Como indicado acima, a localização subcelular dos vários PARPs sugere também um papel fisiológico de i(ADP-ribosil)ação no regulação de divisão celular.

- 20 TANK-1 parece ser necessário para a polimerização de poli(ADP-ribose) associado a eixo mitótico. A atividade de poli(ADP-ribosil)ação de TANK-1 pode ser crucial para a formação e manutenção exata de bipolaridade de eixo. Além do mais, atividade de PARP de TANK-1 mostrou ser necessário para separação de telômero normal antes da anáfase. Interferência com atividade de PARP de tanquirase resulta em mitose anômala, que
 25 gera uma parada de ciclo de célula transitória, provavelmente devido à ativação do posto de controle de eixo, seguido pela morte de célula. Espera-se que a inibição de tanquirases, portanto, tenha um efeito citotóxico na proliferação de células de tumor.

- 30 PARP-1 e PARP-2 se localizam em centrossomas onde eles interagem com proteínas de cinetócoro. Remoção do gene de Parp-2 em camundongos causa missegregação de cromossoma induzida por dano de

-
- ✓ DNA significativo que está associado a defeitos de cinetócoro, que indica que PARP-2 tem uma função protetora na integridade de heterocromatina pericêntrica. Além do mais PARP-1 se associa a centrossomas que liga a rede de vigilância de dano de DNA com o posto de controle de fidelidade mitótica.

5 A função essencial de PARP no reparo de rompimentos de fio de DNA é bem-estabelecida, especialmente quando causada diretamente por radiação de ionização ou, indiretamente depois do reparo enzimático de lesões de DNA induzidas por agentes de metilação, inibidores de topoisomerasas e outros agentes quimioterapêuticos como cisplatina e bleomicina. 10 Uma variedade de estudos usando-se camundongos de "inativação", modelos de inibição trans-dominantes (ultraexpressão do domínio de ligação de DNA), inibidores de peso molecular antissenso e pequenos demonstraram o papel de PARP no reparo e sobrevivência de célula depois da indução de dano de DNA. 15 A inibição de atividade enzimática de PARP levaria a uma sensibilidade aumentada das células de tumor em relação a tratamento de dano de DNA.

Inibidores de PARP foram relatados serem eficazes na radiosensibilização de (hipóxico) células de tumor e evitando que células de tumor se recuperem do dano potencialmente letal ou subletal do DNA depois da terapia de radiação, presumidamente por sua capacidade de evitar reunião do rompimento de fio de DNA e por afetar várias trajetórias de sinalização de dano de DNA. 20

A patente U.S. No.5.177.075 discute várias isoquinolinas usadas para aumentar os efeitos letais de radiação por ionização ou agentes quimioterapêuticos sobre células de tumor. Weltin e outros, ("Effect of 6(5 - Phenanthridinone), an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994)), discutem a inibição de atividade de PARP, proliferação reduzida de células de tumor, e um efeito sinérgico quando células de tumor são cotratadas com um fármaco de alquilação. 25 30

Revisões do estado da técnica foram publicadas por Li e Zhang

in IDrugs 2001, 4(7): 804-812, by Ame et al in Bioassays 2004, 26: 882-883 e by Nguewa e outros, in Progress in Biophysic & Molecular Biology 2005, 88: 143-172.

Perda de PARP-1 aumenta a formação de lesões de DNA que são reparadas por recombinação homóloga sem diretamente regular o processo da própria recombinação homóloga. Câncer de mama familiar está comumente associado a defeitos herdados em um dos alelos de BRCA1 ou BRCA2. BRCA1 e BRCA2 são importantes para recombinação homóloga. O alelo BRCA1 ou BRCA2 permanecendo funcional pode ser perdido em algumas células, desse modo contribuindo para tumorigênese. Assim, os tumores que surgem são deficientes de BRCA1 ou BRCA2 (por exemplo, BRCA2^{-/-}) enquanto que as células somáticas retêm proteína de BRCA funcionais (BRCA2^{+/+}). Inibição de atividade de PARP em uma experiência defeituosa de BRCA1 ou BRCA2 poderia resultar na geração de lesões no DNA normalmente reparadas por troca de cromátide irmã, causando aberrações de cromátide e perda da viabilidade. Apenas níveis relativamente baixos de inibidores de PARP-1 podem ser exigidos para produzir um efeito terapêutico devido à sensibilidade aguda das células defeituosas de BRCA. Esse é um outro exemplo de um caso onde inibidores de uma proteína de reparo de DNA normalmente não essencial podem ser usados como um agente único para tratar tumores.

De acordo com uma revisão por Horvath e Szabo (Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181) estudos mais recentes demonstraram que inibidores de PARP aumentam a morte de célula de câncer principalmente porque eles interferem com o reparo de DNA em vários níveis. Estudos mais recentes também demonstraram que inibidores de PARP inibem angiogênese, ou por expressão de fator de crescimento, ou por inibição de respostas proliferativas celulares induzidas pelo fator de crescimento. Essas constatações poderiam também ter implicações no modo dos efeitos de anticâncer de inibidores de PARP *in vivo*.

Também um estudo por Tentori e outros (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) mostra que inibidores de PARP abolem migração induzi-

- da por fator de crescimento placentar ou VEGF e previnem a formação de redes de tipo túbulo em sistemas à base de célula, e diminuem angiogênese *in vivo*. O estudo também demonstra que angiogênese induzida por fator de crescimento é deficiente em camundongos de inativação de PARP-1. Os resultados do estudo provêm evidência para o direcionamento de PARP para anti-angiogênese, adição de novas implicações terapêuticas para o uso de inibidores de PARP no tratamento de câncer.

Os inibidores de PARP da presente invenção também demonstram atividade anticâncer ligada ao rompimento de polimerização de tubulina.

Tubulina é constituída de um heterodímero de duas proteínas relacionadas chamadas alfa e beta tubulina. Tubulina polimeriza para formar estruturas chamadas microtúbulos. Microtúbulos são elementos citoesqueléticos altamente dinâmicos e desempenham um papel crítico em muitos processos em células eucarióticas, incluindo mitose, mobilidade celular, forma celular, transporte de organela celular e interações de célula-célula.

Para ocorrer divisão celular adequada, é essencial que microtúbulos sejam capazes de polimerizar e despolimerizar. Microtúbulos no eixo mitótico são mais dinâmicos do que aqueles em célula de não divisão, e assim podem ser direcionados por agentes que afetam as dinâmicas de microtúbulo. Por alteração da polimerização/despolimerização de microtúbulo esses agentes afetam a formação de eixo mitótico, param a divisão de células na fase de G2/M do ciclo celular, e finalmente levam a morte de célula apoptótica. As células neoplásicas têm altas taxas de proliferação, elas podem ser direcionadas por esses agentes antimitóticos.

Três principais classes de fármacos de ligação de tubulina, a saber análogos de colchicina, Vinca alcaloides e os taxanos foram identificados, cada um dos quais possui um sítio de ligação específico nas moléculas de beta-tubulina. Taxanos de Paclitaxel e relacionados representam uma classe de fármacos que estabiliza microtúbulos, um processo que finalmente leva ao congelamento das estruturas de microtúbulo de modo que elas não possam ser restruturadas. Parada subsequente na mitose induz o mecanismo

- apoptótico a causar morte celular. A segunda classe de compostos, os análogos de colchicina, bem como vários outros compostos, se ligam ao mesmo sítio na beta-tubulin que colchicina e rompem a polimerização e formação microtubular. A terceira classe de compostos, vinblastina e vários outros fármacos relacionados com vinca, se ligam ao sítio de Vinca e previnem a formação de microtúbulo e desestabilizam microtúbulos.

Tubulina é também um alvo para tratamento de estados de doença que são dependentes ou resultam da formação anormal de vasos sanguíneos (neovascularização) tais como tumores cancerosos. Nesses casos o citoesqueleto das células endoteliais vasculares são rompidos através da despolimerização de microtúbulos, que resulta da inibição da polimerização de tubulina para formar microtúbulos. Comprimento de microtúbulo é dependente da taxa de despolimerização versus polimerização. Despolimerização de microtúbulos através de inibição de polimerização leva a uma mudança na morfologia de célula endotelial, que então causa um bloqueio ou encerramento no fluxo sanguíneo. No caso de tumores cancerosos, fluxo sanguíneo para o tecido doente é parado, privando-se o tumor de oxigênio e nutrientes levando à morte celular necrótica. Sistemas neovasculares são mais sensíveis àqueles agentes porque eles são mais dependentes do citoesqueleto de microtúbulo do que normal, das células endoteliais vasculares saudáveis que são também suportadas por estruturas de citoesqueleto com base em actina. Para numerosos inibidores de polimerização de tubulina que direcionam o sítio de ligação de colchicina de tubulina, a modalidade de direcionamento vascular pode ser alcançada a uma concentração *in vivo* mais baixa do que a modalidade antiproliferativa. Assim, agentes que direcionam o domínio de ligação de tubulina podem ser potencialmente agentes de modo duplo, isto é antimitótico e antivascular.

Continua existindo uma necessidade de terapia eficaz e potente anticâncer que incluem eficácia contra tumores que são atualmente não tratáveis ou pobremente tratáveis, eficácia contra tumores resistentes a múltiplos fármacos e efeitos colaterais mínimos. A presente invenção provê compostos, composições para, e métodos de inibição de atividade de PARP e

- ligação de tubulina para o tratamento de câncer. Os compostos e as composições da presente invenção diferem da técnica anterior pelo fato de que eles têm um modo duplo de ação (inibição de PARP e ligação de tubulina). Além do mais, eles têm uma alta atividade inibitória de TANK resultando em efeitos anticâncer aumentados tornando-os em particular úteis para o tratamento de único agente. Eles são também úteis no aumento da eficácia da quimioterapia e radioterapia onde um efeito primário do tratamento com o composto é aquele de direcionamento de morte celular sob condições de dano de DNA.

10 Antecedentes da Técnica Anterior

WO 03/101985, publicada em 11 de dezembro de 2003, descreve derivados de 2-oxo-1,3,4-tri-hidroquinazolinila para o tratamento de distúrbios relacionados à proliferação celular.

- 15 EP 1487800, publicada em 2 de outubro de 2005, descreve fenantridinona como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

EP 1687277, publicada em 16 de junho de 2005, descreve 2-quinolinonas e 2-quinoxalinonas 6-alquenila e 6-fenilalquil-substituídas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

- 20 EP 1709011, publicada em 16 de junho 2005, descreve 2-quinolinonas e 2-quinoxalinonas 6- fenilalquil-substituídas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

EP 1709012, publicada em 16 de junho de 2005, descreve 2-quinolinonas e 2-quinoxalinonas 6-substituídas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

- 25 EP 1694653, publicada em 30 de junho de 2005, descreve 6-ciclo-hexilalquila substituídas 2-quinolinonas e 2-quinoxalinonas substituídas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

WO 2005/097750, publicada em 2 de outubro de 2005, descreve piridonas substituídas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

- 30 WO 2005/117876, publicada 15 de dezembro de 2005, descreve inibidores de molécula pequena dupla de câncer e angiogênese.

WO 2006/003146, publicado em 12 de janeiro de 2006, descreve

derivados de quinazolinonas como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

WO 2006/003147, publicado em 12 de janeiro de 2006, descreve derivados de ftalazina como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

5 WO 2006/003148, publicado em 12 de janeiro de 2006, descreve derivados de quinazolinadiona como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

WO 2006/003150, publicado em 12 de janeiro de 2006, descreve derivados de 2-alkil quinazolinona substituídos como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

WO 2007/025009, publicado em 1 de março de 2007, descreve análogos de indenoisoquinolinona como inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase.

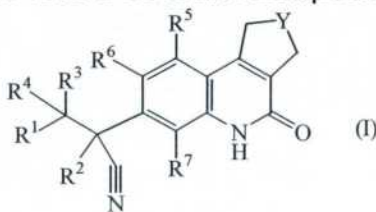
WO 2007/095628, publicado em 23 de agosto de 2007, descreve pirazoloquinolinonas como potentes inibidores de PARP.

WO 2008/107478, publicado em 12 de setembro de 2008, descreve derivados de quinolinona como inibidores de PARP e TANK.

Tentori e outros, European Journal of Cancer, vol. 43, no. 14, 2007, refere-se à inibição de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) ou deleção de gene de PARP-1 que reduz angiogênese.

Descrição da Invenção

Essa invenção refere-se a um composto da fórmula (I)



incluindo as suas formas estereoquimicamente isoméricas;
em que

25 Y é CH₂ ou CH₂-CH₂;

R¹ é arila ou Het;

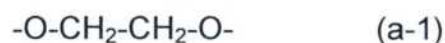
em que arila é fenila ou naftalenila;

em que Het é tienila, pirrolila, pirrolinila, oxazolila, tiazolila, imi-

dazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, furanila,

piperidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piperazinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, indolinila, benzotienila, indazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiazolila, benzotriazolila, cromanila, purinila, quinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxazolinila, naftiridinila ou pteridinila;

dois átomos de carbono sobre arila ou Het podem ser ligados por pontes (isto é, formação de uma porção bi- ou tricíclica) com um radical bivalente selecionado de



cada arila, Het, arila ligada por pontes ou Het ligado por pontes podem estar substituídos com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, hidroxicarbonila, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquilamino, metilamino, amino C_{3-6} cicloalquila, halo C_{1-6} alquila, tialo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{2-6} alquenilcarbonila, C_{3-6} alquinila, oxima, C_{1-6} alquioxima, amidoxima, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{O-CH}_3$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-C}\equiv\text{C-Si(CH}_3\text{)}_3$, hidróxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{2-6} alquenila, hidróxi C_{2-6} alquinila, ciano C_{1-6} alquila, ciano C_{2-6} alquenila, aminocarbonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-2} alquinila, $\text{-PO(OC}_{1-6}\text{ alquil)}_2$, -B(OH)_2 , -S-CH_3 , SF_5 C_{1-6} alquilsulfonila, $\text{-NR}^8\text{R}^9$, alquil NR^8R^9 , -OR^8 , C_{1-6} alquil OR^8 , $\text{-CONR}^8\text{R}^9$, piperidinil C_{1-6} alquila, piperazinil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquila, morfonil C_{1-6} alquila, piperidini-

- la, piperazinila, C₁₋₆ alquilpiperazinila, morfolinila, fenila, tienila, pirazolila, pirrolila, pirrolidinila, piridinila, pirimidinila, oxadiazolila, imidazolila, imidazolil C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alquilimidazolil C₂₋₆ alquinila, cianopiridinila, fenil C₁₋₆ alquila, fenil C₂₋₆ alquenila, morfonillil C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcoxifenila, tri-halo C₁₋₆ alquilfenila, metilpirazolila, halopirimidinila ou dietilaminopirrolidinila; ou

R¹ é um radical da fórmula

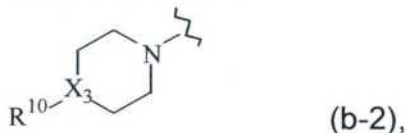


em que X₁ é CH₂, NH ou N-CH₃;

em que X₂ é CH₂, C=O, O, NH ou N-CH₃;

- em que R¹⁰ é fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila, em que
 10 cada fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆ alquila, amino, poli-halo C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alquilóxi; ou

R¹ é um radical da fórmula



em que X₃ é CH ou N;

- 15 R² é metila, etila, propila ou C₃₋₆ cicloalquila;
 cada um de R³ e R⁴ é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, etila, propila, hidróxi, trifluorometila, metilóxi; ou R³ e R⁴ são tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar um anel de ciclopropila ou um radical da fórmula C(=O);
 20 cada R⁵ e R⁶ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, C₁₋₆ alquila, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹;

R⁷ é hidrogênio, metila ou flúor;

- cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, carbonila, C₁₋₆ alquilsulfonyl C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi C₁₋₆ alquila, hidróxi C₁₋₆ alquila, diidróxi C₁₋₆ alquila, ciano C₁₋₆ alquila, tri-halo C₁₋₆ alquila, fenil C₁₋₆ alquila, (di C₁₋₆ alquil)amino C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonila, morfonil C₁₋₆ alquila, morfonilcarbonila, piperazinil

C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquylpiperazinilC₁₋₆ alquila, piperidinilC₁₋₆ alquila, tiomorfonil C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquilmétila, piridinila, pirimidinila, fenila, halofenil oxanilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonil C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alquilcarbonilaminoC₁₋₆ alquila;

- 5 as suas formas de N-óxido, os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e os seus solvatos.

Os compostos da fórmula (I) e os intermediários da invenção podem existir em suas formas tautoméricas. Tais formas embora não explicitamente indicassem a fórmula acima são destinadas a estar incluídas dentro do escopo da presente invenção. As formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) destinam-se a compreender aqueles compostos da fórmula (I) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido no grupo ceto (ceto-enol tautomerismo).

Sempre que os sistemas de anel heterocíclicos em R¹ contêm uma porção de -CH₂-, -CH=, ou -NH- os substituintes ou o resto da molécula podem estar ligados a cada átomo de carbono ou de nitrogênio implicando que um ou ambos os átomos de hidrogênio no mesmo carbono podem ser substituídos.

Numerosos termos usados nas definições expostas acima e aqui em seguida são explicados aqui mais abaixo. Esses termos são algumas vezes usados como tais ou em termos de composto.

Como usado nas definições expostas acima e aqui em seguida, halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo; C₁₋₆ alquila define radicais de hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, 1-metiletila, 2-metilpropila, 2-metilbutila, 2-metilpentila e similares; haloC₁₋₆ alquila define C₁₋₆ alquila contendo um substituinte de halo, por exemplo, fluorometila; tri-haloC₁₋₆ alquila define C₁₋₆ alquila contendo três substituintes de halo iguais ou diferentes, por exemplo, trifluorometila; poli-haloC₁₋₆ alquila como um grupo ou parte de um grupo é definido como C₁₋₆ alquila substituída com um ou mais, tais como, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 átomos de halo, por exemplo, metila substituída com um ou mais átomos de fluoro, por

- exemplo, difluorometila ou trifluorometila, 1,1-difluor-etila, 1,1-difluor-2,2,2-trifluor-etil e similares. No caso de mais do que um átomo de halogênio estão ligados a um grupo C_{1-6} alquila dentro da definição de poli-halo C_{1-6} alquila, eles podem ser iguais ou diferentes; C_{2-6} alquenila define radicais de hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla, em particular uma ligação dupla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, etenila, 2-propenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, e similares; C_{2-6} alquinila define radicais de hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação tripla, em particular um ligação tripla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-hexinila, e similares; C_{3-6} cicloalquila inclui grupos de hidrocarboneto cíclico tendo de 3 a 6 carbonos, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e similares.
- 15 O termo "sais de adição farmacêuticamente aceitáveis" significa sais de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitáveis como mencionados aqui mais acima ou aqui em seguida destinam-se a compreender as formas de sal de adição de base não tóxicos e de ácido não tóxicas terapeu-
- 20 ticamente ativos que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar. Os compostos da fórmula (I) que têm propriedades básicas podem ser convertidos em seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis por tratamento da dita forma de base com um ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos inorgânicos tais como ácidos halogenídricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, malônico, succínico (isto é, ácido butanoico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-
- 25 toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminossalicílico, pamoico e similares.
- 30

Os compostos da fórmula (I) que têm porções ácidas podem ser

- convertidos em seus sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis por tratamento da dita forma de ácido com uma base orgânica ou inorgânica adequada. Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalinoterroso, por exemplo, os sais de lítio, de sódio, de potássio, de magnésio, de cálcio e similares, sais como bases orgânicas, por exemplo, os sais de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais como aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

Para o uso terapêutico, sais dos compostos da fórmula (I) são aqueles em que o contraíon é farmaceuticamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases que não são farmaceuticamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, se farmaceuticamente aceitáveis ou não estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Um sal de amônio quaternário de um composto de acordo com formula (I) define o dito composto que é capaz de formar por uma reação entre um nitrogênio básico de um composto de acordo com formula (I) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquilaeto, arilaeto ou arilalquilaeto opcionalmente substituído, em particular metiliodeto e benziliodeto. Outros reagentes com bons grupos de saída podem também ser usados, such as, por exemplo, alquil trifluorometanossulfonatos, alquil metanossulfonatos e alquil p-toluenossulfonatos. Um sal de amônio quaternário tem pelo menos um nitrogênio positivamente carregado. Contraíons farmaceuticamente aceitáveis incluem íons de cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. Os sais de amônio quaternário dos compostos da fórmula (I) estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Os termos solvatos compreendem os hidratos e as formas de adição de solvente que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar e os seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

O termo formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da fórmula (I), como usado aqui mais acima ou aqui em seguida, define to-

dos os compostos possíveis produzidos dos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações, mas tendo diferentes estruturas tridimensionais que não são intercambiáveis, que os compostos da fórmula (I) podem possuir. A não ser que de outra maneira indicado, a designação química de um composto inclui a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis que o dito composto pode possuir. A dita mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do dito composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da fórmula (I) tanto na forma pura quanto em mistura entre si destinam-se a ser incluídos dentro do escopo da presente invenção.

De especial interesse são aqueles compostos da fórmula (I) que são estereoquimicamente puros.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e dos intermediários como mencionados aqui são definidos como isômeros substancialmente livres ou outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos ditos compostos ou intermediários. Em particular, o termo "estereoisomericamente puro" refere-se a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 80% de um isômero e máximo de 20% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nenhum do outro), mais em particular, compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos "enantiomericamente puro" e "diastereomericamente puro" seriam entendidos de um modo similar, mas então tendo relação com o excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereomérico da mistura em questão.

Se um composto estiver portando um centro quiral e os dois enantiômeros desse composto forem separados, um asterisco "*" no desenho indica que a estereoquímica absoluta do enantiômero foi determinada.

As formas de N-óxido dos compostos da fórmula (I) destinam-se

a compreendem esses compostos da fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio terciário são oxidados para dar o assim chamado N-óxido, particularmente aqueles N-óxidos em que um ou mais dos nitrogênios de piperidina ou piperazina são N-oxidados.

5 Os compostos da fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de N-óxido correspondentes após os procedimentos conhecidos na técnica para a conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A dita reação de N-oxidação pode em geral ser realizada por reação do material de partida da fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, hidrogênio peróxido, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalinoterroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; Peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo-substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido t-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Pretende-se que a presente invenção também inclua quaisquer isótopos de átomos presentes nos compostos da invenção. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério e isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

25 Sempre que usado aqui em seguida, o termo "compostos da fórmula (I)" destina-se a incluir também as formas de N-óxido, os sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, os solvatos e todas as suas formas estereoisoméricas.

Um primeiro grupo de compostos interessantes consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que um ou mais das seguintes restrições se aplicam:

a) Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$;

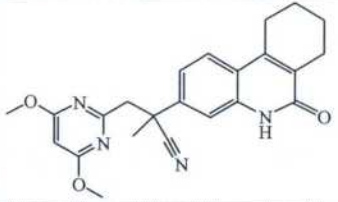
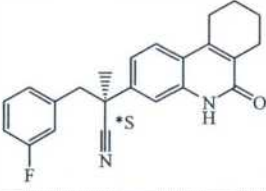
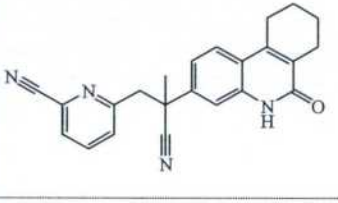
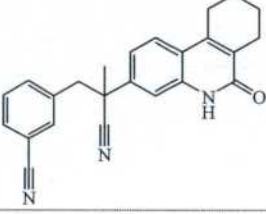
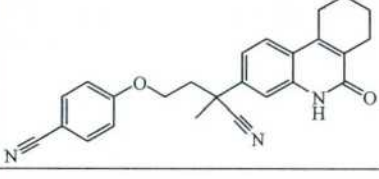
- b) arila é fenila;
 - c) Het é piridinila, pirimidinila, benzimidazolila ou indazolila;
 - d) cada arila ou Het pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, C₁₋₆ alquilNR⁸R⁹ ou -OR⁸;
- 5
- e) X₁ é CH₂ ou N-CH₃;
 - f) X₂ é CH₂, C=O ou O;
 - g) R¹⁰ é fenila que pode estar substituída com ciano;
 - h) R² é metila;
- 10
- j) R³ e R⁴ são hidrogênio;
 - k) R⁵ e R⁶ são hidrogênio;
 - l) R⁷ é hidrogênio; ou
 - m) cada R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C₁₋₆ alquila ou tri-haloC₁₋₆ alquila.
- 15
- Um segundo grupo de compostos interessantes consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que R¹ é piridinila ou pirimidinila.
- Um terceiro grupo de interesse de compostos consiste naqueles compostos fórmula (I) ou de um dos grupos acima de compostos de interesse da fórmula (I) em que um ou mais das seguintes restrições de aplicam:
- 20
- a) Y é CH₂-CH₂;
 - b) R¹ é fenila, piridinila ou pirimidinila;
 - c) cada fenila, piridinila ou pirimidinyl pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano ou C₁₋₆ alquilóxi;
- 25
- e) X₁ é CH₂;
 - f) X₂ é O;
 - g) R¹⁰ é fenila substituída com ciano;
 - d) R² é metila;
 - e) R³ e R⁴ são hidrogênio;
- 30
- h) R⁵ e R⁶ são hidrogênio; ou
 - i) R⁷ é hidrogênio.

Um grupo de compostos preferido consiste daqueles compostos

da fórmula (I) em que

- Y é CH₂-CH₂; arila é fenila; Het é piridinila, pirimidinila, benzimidazolila ou indazolila; cada arila ou Het pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, -C₁₋₆ alquilNR⁸R⁹ ou -OR⁸; X₁ é CH₂ ou N-CH₃; X₂ é CH₂, C=O ou O; R¹⁰ é fenila que pode estar substituída com ciano; R² é metila; R³ e R⁴ são hidrogênio; R⁵ e R⁶ são hidrogênio; R⁷ é hidrogênio; e cada R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C₁₋₆ alquila ou tri-haloC₁₋₆ alquila.
- Um grupo de compostos mais preferidos consiste daqueles compostos da fórmula (I) em que Y é CH₂-CH₂; R¹ é fenila, piridinila ou pirimidinila; cada fenila, piridinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano ou C₁₋₆ alquilóxi; X₁ é CH₂; X₂ é O; R¹⁰ é fenila substituída com ciano; R² é metila; R³ e R⁴ são hidrogênio; R⁵ e R⁶ são hidrogênio; e R⁷ é hidrogênio.

Os compostos mais preferidos são Co. No. 6, Co. No. 5b, Co. No. 7, Co. No. 4 e Co. No. 17.

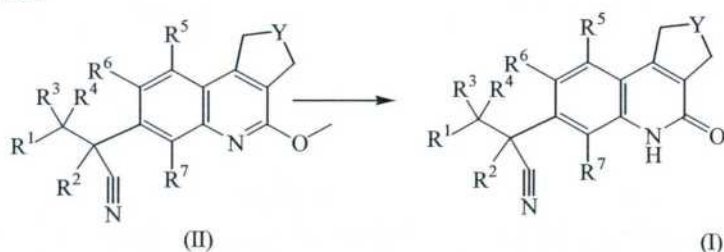
	
Co. No. 6	(Enantiômero B); Co. No. 5b
	
Co. No. 7	Co. No. 4
	
Co. No. 17	

e as suas formas de N-óxido, os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis e os seus solvatos; em particular e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis e os seus solvatos; mais em particular e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis.

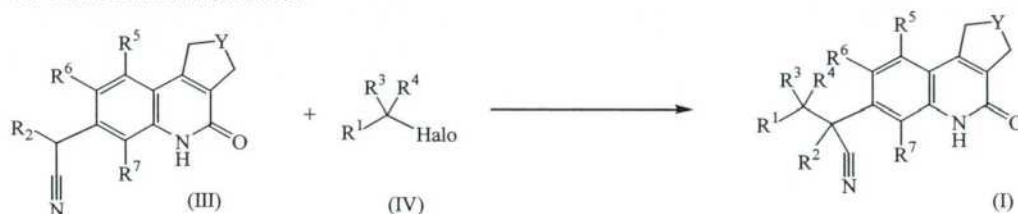
5 Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os métodos gerais descritos aqui abaixo. Os materiais de partida e alguns dos intermediários são compostos conhecidos e estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais em geral conhecidos na técnica.

10 Alguns métodos de preparação serão descritos aqui em seguida em mais detalhes. Outros métodos para a obtenção dos compostos finais da fórmula (I) são descritos nos exemplos.

Compostos da fórmula (I) podem ser preparados por hidrólise dos intermediários da fórmula (II), de acordo com os métodos conhecidos, por submissão do intermediário da fórmula (II) a reagentes apropriados, tal como ácido clorídrico, na presença de um solvente inerte de reação, tal como dioxano.

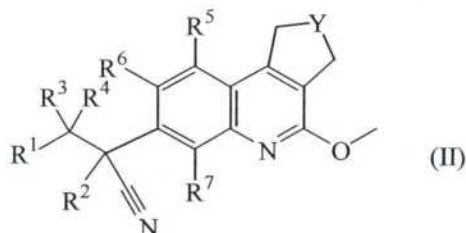


Alternativamente, compostos da fórmula (I) podem ser preparados por adição de um excesso de uma base, por exemplo, 2-metil-2-propanol, sal de potássio ou di-isopropilamida de lítio em intermediários da fórmula (III) na presença de intermediários da fórmula (IV), em que Halo é cloro ou bromo, em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano, dioxano ou dimetilformamida.



A presente invenção também se refere aos intermediários da

fórmula (II)



incluindo as suas formas estereoquimicamente isoméricas;

em que

Y é CH₂ ou CH₂-CH₂;

5 R¹ é arila ou Het;

em que arila é fenila ou naftalenila;

em que Het é tienila, pirrolila, pirrolinila, oxazolila, tiazolila, imi-
dazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila,
tiadiazolila, furanila, piperidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piperazini-
10 la, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, indolinila, benzoti-
enila, indazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiazoli-
la, benzotriazolila, cromanila, purinila, quinolinila, cinolinila, ftalazinila, quina-
zolinila, quinoxazolinila, naftiridinila ou pteridinila;

15 dois átomos de carbono on arila ou Het podem ser ligados por
pontes (isto é, formação de uma porção bi- ou tricíclica) com um radical biva-
lente selecionado de

-O-CH₂-CH₂-O- (a-1),

-CH₂-O-CH₂-O- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

20 -O-CH₂-CH₂-NR⁸- (a-4),

-O-CR⁸₂-O- (a-5),

-O-CH₂-CH₂- (a-6),

-CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),

-(CH₂)₃- (a-8), ou

25 -(CH₂)₄- (a-9);

cada arila, Het, arila ligada por pontes ou Het ligado por pontes
pode estar substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada
um independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, hidroxicarbonila,

- C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquilamino, metiletilamino, amino C_{3-6} cicloalquila, halo C_{1-6} alquila, tri-halo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{2-6} alquenilcarbonila, C_{3-6} alquinila, oxima, C_{1-6} alquiloxima, amidoxima, $-C\equiv C-CH_2O-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv C-$
 5 $Si(CH_3)_3$, hidróxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{2-6} alquenila, hidróxi C_{2-6} alquinila, ciano C_{1-6} alquila, ciano C_{2-6} alquenila, aminocarbonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{2-6} alquinila, $-PO(OC_{1-6} \text{ alquil})_2$, $-B(OH)_2$, $-S-CH_3$, SF_5 , C_{1-6} alquilsulfonila, $-NR^8R^9$, $-C_{1-6}$ alquil NR^8R^9 , $-OR^8$, $-C_{1-6}$ alquil OR^8 , $-CONR^8R^9$, piperi-
 10 dinil C_{1-6} alquila, piperazinil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-piperazinil C_{1-6} alquila, morfonil C_{1-6} alquila, piperidinila, piperazinila, C_{1-6} alquil-piperazinila, morfolinila, fenila, tienila, pirazolila, pirrolila, pirrolidinila, piridinila, pirimidinila, oxadiazolila, imidazolila, imidazolil C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alquilimidazolil C_{2-6} alquinila, cianopiridinila, fenil C_{1-6} alquila, fenil C_{2-6} alquenila, morfonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilo-
 15 xifenila, tri-halo C_{1-6} alquilfenila, metilpirazolila, halopirimidinila ou dimetilaminopirrolidinila; ou

R^1 é um radical da fórmula



em que X_1 é CH_2 , NH ou $N-CH_3$;

em que X_2 é CH_2 , $C=O$, O , NH ou $N-CH_3$;

- 20 em que R^{10} é fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila, em que cada fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, ciano, C_{1-6} alquila, amino, poli-halo C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquilóxi; ou

R^1 é um radical da fórmula



- 25 em que X_3 é CH ou N ;

R^2 é metila, etila, propila ou C_{3-6} cicloalquila

cada R^3 e R^4 é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, etila, propila, hidróxi, trifluorometila, metilóxi; ou R^3 e R^4 são tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar

um anel de ciclopropila ou um radical da formula $C(=O)$;

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquilóxi, ciano, C_{1-6} alquila, $-OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$;

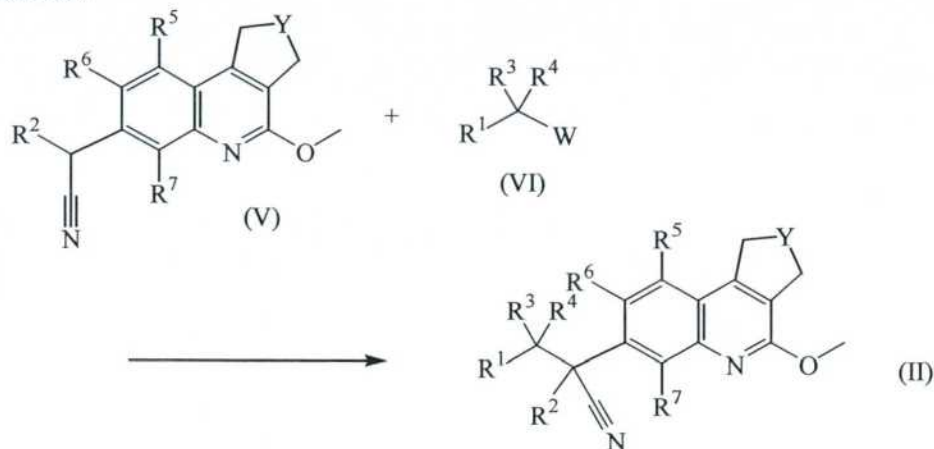
5 R^7 é hidrogênio, metila ou flúor;

cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, carbonila, C_{1-6} alquilsulfonyl C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, diidróxi C_{1-6} alquila, ciano C_{1-6} alquila, tri-halo C_{1-6} alquila, fenil C_{1-6} alquila, (di C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonyl, morfonil C_{1-6} alquila, morfonilcarbonila, piperazinil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquila, piperidinil C_{1-6} alquila, tiomorfonil C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquilmetila, piridinila, pirimidinila, fenila, halofenila, oxanil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonyl C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquilcarbonilamino C_{1-6} alquila;

15 as suas formas de N-óxido, os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e os seus solvatos.

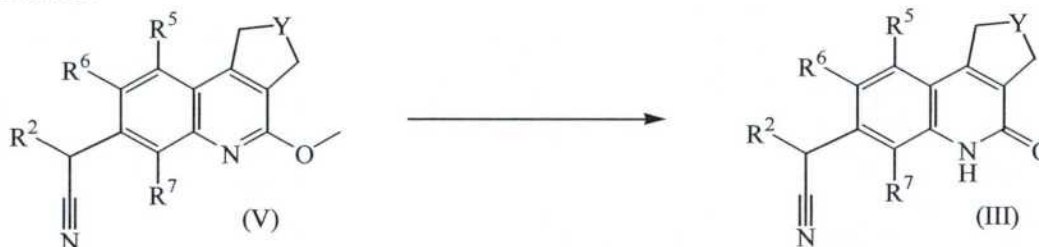
Grupos de compostos interessantes, preferidos, mais preferidos e ainda mais preferidos podem ser definidos para os compostos da fórmula (II), de acordo com os grupos definidos para os compostos da fórmula (I).

20 Intermediários da fórmula (II) podem ser preparados por adição de sal de potássio 2-metil-2-propanol a intermediários da fórmula (V) na presença de intermediários da fórmula (VI), em que W é um grupo de saída tal como cloro, bromo ou mesilato, em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano.

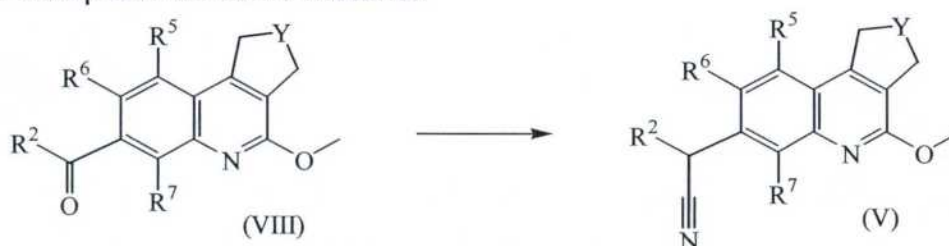


Intermediários da fórmula (III) podem ser preparados por sub-

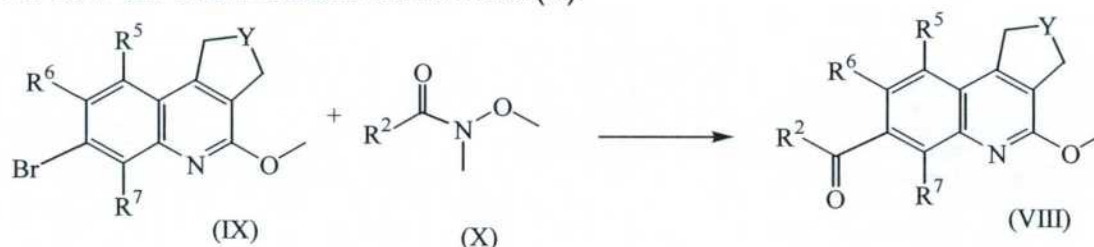
- missão dos intermediários da fórmula (V) a reagentes apropriados, tais como ácido clorídrico, na presença de um solvente inerte de reação, por exemplo, dioxano.



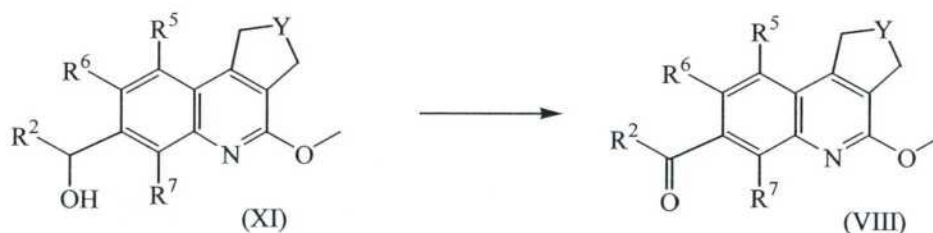
- Intermediários da fórmula (V) podem ser preparados por adição
- 5 de uma mistura de 2-metil-2-propanol, sal de potássio e isocianeto de tosil-metila em dimetilsulfóxido a um intermediário da fórmula (VIII) em um solvente adequado tal como metanol.



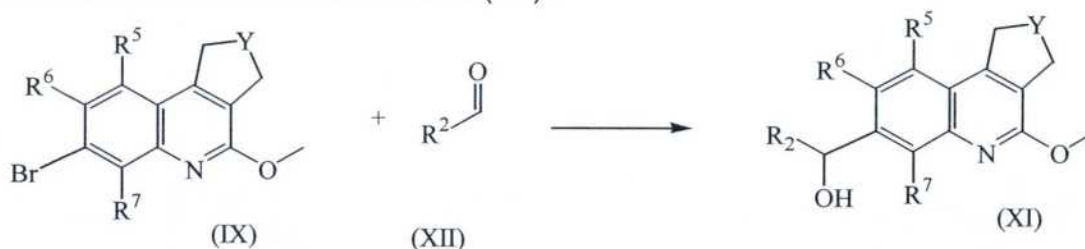
- Intermediários da fórmula (VIII) podem ser preparados por tratamento de um intermediário da fórmula (IX), com um reagente de organolítio tal como, por exemplo, n-butil-lítio em um solvente inerte de reação, por exemplo, tetra-hidrofurano, e subsequentemente reação do dito intermediário com um intermediário da fórmula (X).
- 10



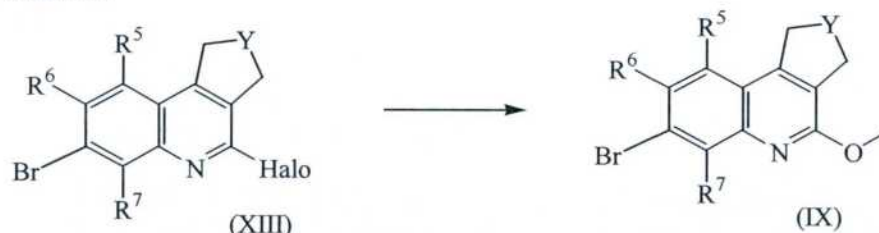
- Intermediários da fórmula (VIII) podem também ser preparados por conversão dos intermediários da fórmula (XI) na presença de um oxidante adequado tal como dióxido de manganês em um solvente adequado tal como dioxano ou na presença de tetraóxido de potássio manganês e Tris[2-(2-metoxietóxi)etil]amina, em um solvente adequado tal como diclorometano.
- 15



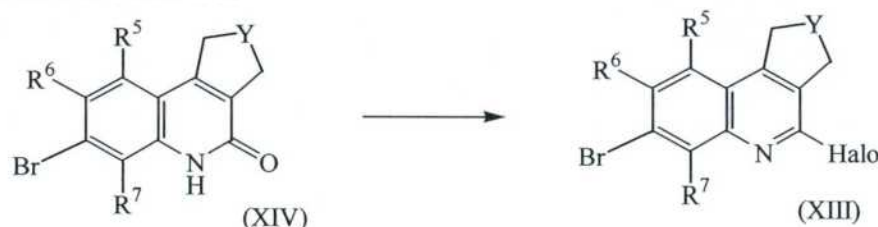
Intermediários da fórmula (XI) podem ser preparados por tratamento de um intermediário da fórmula (IX), com um reagente de organolítio tal como, por exemplo, n-butil-lítio, em um solvente inerte de reação, por exemplo, tetra-hidrofurano, e subsequentemente reação do dito intermediário com um intermediário da fórmula (XII).



Intermediários da fórmula (IX) podem ser preparados por adição de sal de sódio e metanol em metanol a intermediários da fórmula (XIII), em que Halo significa independentemente cloro ou bromo, em um solvente adequado tal como metanol.

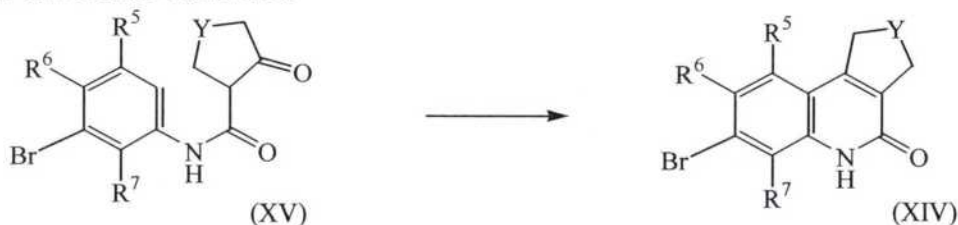


Intermediários da fórmula (XIII) podem ser preparados por reação dos intermediários da fórmula (XIV) com um agente de halogenação adequado, por exemplo, oxiclreto de fósforo, a uma temperatura adequada, de preferência a refluxo.



Intermediários da fórmula (XIV) podem ser preparados por aquecimento dos intermediários da fórmula (XV), em um meio ácido, de preferência

rência em ácido sulfúrico.



Os compostos da fórmula (I) ou seus intermediários podem também ser convertidos em entre si via reações da técnica conhecidas ou transformações de grupo funcionais. Algumas de tais transformações são já descritos aqui mais acima. Outros exemplos são hidrólise de ésteres carboxílicos para formar ácido carboxílico ou álcool correspondente; hidrólise de amidas para formar ácidos carboxílicos ou aminas correspondentes; hidrólise de nitrilas para formar amidas correspondentes; grupos amino em imidazol ou fenila podem ser substituídos por um hidrogênio por reações de diazotização conhecidas na técnica e substituição do grupo diazo por hidrogênio; álcoois podem ser convertidos em ésteres e éteres; aminas primárias podem ser convertidas em aminas secundárias ou terciárias; ligações duplas podem ser hidrogenadas para formar a ligação simples correspondente; um radical de iodo em um grupo fenila pode ser convertido em um grupo éster por inserção de monóxido de carbono na presença de um catalisador de paládio adequado; um radical de iodo em um grupo fenila pode ser convertido em um grupo C_{2-6} alquinila ou um seu derivado (por exemplo, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ ou $hidróxiC_{2-6}$ alquinila) por reação com o composto de C_{2-6} alquinila adequado ou seu derivado na presença de um catalisador de paládio adequado; um radical de $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ em um grupo fenila pode ser convertido em $-C\equiv CH$ na presença de uma base adequada.

Alguns dos compostos da fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos ditos compostos e os ditos intermediários podem ser obtidos pela aplicação dos procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos tais como técnicas de cristalização seletivas ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição de contra corrente, cromatografia

líquida e métodos semelhantes. Enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas por em primeiro lugar conversão das ditas misturas racêmicas com agentes de decomposição adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de compostos ou sais diastereoméricos; então
5 separação física das ditas misturas de compostos ou sais diastereoméricos, por, por exemplo, cristalização seletiva, cromatografia de fluido supercrítico, ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos semelhantes; e finalmente conversão dos ditos composto ou sais diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser obtidas a partir de das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, com a condição de que as reações de intervenção ocorram estereoespecificamente.

A presente invenção também se refere a um composto da fórmula (I) como definido acima para o uso como um remédio; em particular para o
15 uso no tratamento de um distúrbio mediado por polimerização de tubulina, um distúrbio mediado por PARP ou um distúrbio mediado por TANK, para o uso para inibir crescimento de tumor, para o uso para inibir crescimento anormal de células.

Os compostos da presente invenção têm propriedades de inibição de polimerização de tubulina e inibição de PARP como podem ser vistos a partir de da parte experiênciaval aqui mais abaixo.

O termo "PARP" é usado aqui como significando uma proteína tendo atividade de poli-ADP-ribosilação. Dentro do significado desse termo,
25 PARP inclui todas as proteínas codificadas por um gene de parp, seus mutantes, e alternativamente suas proteínas unidas. Adicionalmente, como usado aqui, o termo "PARP" inclui análogos de PARP, homólogos e ortólogos em outros animais.

O termo "PARP" inclui, mas não é limitado a PARP-1. Dentro do
30 significado desse termo PARP-2, PARP-3, Vault-PARP (PARP-4), PARP-7 (TiPARP), PARP-8, PARP-9 (Bal), PARP-10, PARP-11, PARP-12, PARP-13, PARP-14, PARP-15, PARP-16, TANK-1, TANK-2, e TANK-3 podem ser in-

cluídos.

O termo "inibidor de PARP" ou "inibidor de PARP" é usado para identificar um composto, que é capaz de interagir com um PARP ou um TANK e inibição de sua atividade, mais particularmente sua atividade enzimática. Inibição de atividade enzimática de PARP ou TANK significa redução da capacidade de um PARP ou um TANK para produzir poli(ADP-ribose) ou para induzir poli(ADP-ribosil)ação de um substrato. De preferência, tal inibição é específica, isto é, o inibidor de PARP reduz a capacidade de um PARP para produzir poli(ADP-ribose) ou para induzir poli(ADP-ribosil)ação de um substrato a uma concentração que é mais baixa do que a concentração do inibidor que é exigido para produzir algum outro efeito biológico não relacionado.

O termo "composto com propriedades de inibição de polimerização de tubulina" ou "inibidor de polimerização de tubulina" é usado para identificar um composto que

- estabilize microtúbulos, iniba a despolimerização de microtúbulos, estabilize os microtúbulos ou congele a estrutura microtubular,

- rompa a polimerização de microtúbulos e rompa a formação microtubular, ou

- destabilize microtúbulos e previna a formação de microtúbulo.

Os compostos da presente invenção são inibidores de PARP específicos de TANK. O termo "inibidores de PARP específicos de TANK" é usado para identificar compostos que reduzem a atividade enzimática de um membro de TANK (por exemplo, TANK-2) a uma concentração que é mais baixa do que a concentração do inibidor que é exigido para produzir inibição de uma outra enzima de PARP tal como, por exemplo, PARP-1.

A presente invenção também contempla o uso de compostos na preparação de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das doenças e distúrbios em um animal, particularmente um ser humano, descrito aqui.

A presente invenção também contempla o uso de compostos da fórmula (I) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um

PARP, um TANK ou um distúrbio mediado por polimerização de tubulina.

Em virtude de suas propriedades de ligação de PARP, os compostos da presente invenção podem ser usados como compostos de referência ou compostos traçadores caso esse em que um dos átomos da molé-
5 cula pode ser substituído com, por exemplo, um isótopo radioativo.

A presente invenção também compreende uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e como um ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente de um com-
posto da presente invenção.

10 Para preparar as composições farmacêuticas dessa invenção, uma quantidade eficaz de um composto particular, na forma de sal de adição de base ou de ácido, como o ingrediente ativo é combinação em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, veículo esse que pode ocorrer uma ampla variedade de formas dependendo da forma de prepara-
15 ção desejada para a administração. Essas composições farmacêuticas são desejavelmente em forma de dosagem unitária adequada, de preferência, para administração oral, retal percutânea ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado, tal como, por
20 exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e
25 cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, caso esse em que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para as composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em parte grande, embora outros ingredientes, para auxiliar solubilidade, por exemplo, possam ser incluídos. Soluções injetáveis,
30 por exemplo, podem ser preparados em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas caso esse

em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de aumento de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinados com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, aditivos esses que não causam um efeito nocivo significativo à pele. Os ditos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Essas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como um puntiforme ("spot-on"), como uma pomada. É especialmente vantajoso para formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma unitária de dosagem para a facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma unitária de dosagem como usada no relatório e reivindicações aqui se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas unitárias de dosagem são comprimidos (incluindo comprimidos sulcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, embalagens em pó, pastilhas, soluções injetáveis ou suspensões, colheres de chá cheia, colheres de sopa cheia e similares, e seus múltiplos separados.

Os compostos da presente invenção podem tratar ou prevenir dano de tecido que resulta de dano ou morte celular devido a necrose ou apoptose; podem melhorar dano de tecido neural ou cardiovascular, incluindo que após a isquemia focal, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão; podem tratar doenças e condições causadas ou exacerbadas por atividade de PARP; podem prolongar ou aumentar o tempo de vida útil ou a capacidade proliferativa de células; podem alterar a expressão de gene de células de senescentes; podem radiosensibilizar e/ou quimiossensibilizar células. Em geral, inibição de atividade de PARP partilha as células de perda de energia, prevenção, no caso de células neurais, despolarização irreversível dos neurônios, e assim, provê neuroproteção.

Pelas razões expostas acima, a presente invenção ulteriormente refere-se a um método de administração de uma quantidade teurapeuticamente eficaz dos compostos identificados acima em uma quantidade suficiente para inibir atividade de PARP, para tratar ou prevenir dano de tecido

5 que resulta de morte ou dano celular devido à necrose ou apoptose, para efetuar uma atividade neuronal não mediada por toxicidade de NMDA, para efetuar uma atividade neuronal mediada por toxicidade de NMDA, para tratar dano de tecido neural que resulta da isquemia e lesão de reperfusão, distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas; para prevenir ou tratar

10 acidente vascular cerebral; para tratar ou prevenir distúrbios cardiovasculares; para tratar outras condições e/ou distúrbios tais como degeneração muscular relacionada com a idade, AIDS e outras doenças senescence imune inflamação, gota, artrite, aterosclerose, caquexia, câncer, doenças degenerativas de músculo esquelético que envolvem envelhecimento replicativo,

15 diabetes, trauma de cabeça, distúrbios do intestino inflamatório (tais como colite e doença de Crohn), distrofia muscular, osteoartrite, osteoporose, dor crônica e/ou aguda (tal como dor neuropática), falha renal, isquemia de retina, choque séptico (tal como choque endotóxico), e envelhecimento de pele, para prolongar o tempo de vida útil e capacidade proliferativa de células; para al-

20 terar expressão de gene de células de envelhecimento; quimiossensibilizar e/ou radiosensibilizar (hipóxico) células de tumor. A presente invenção também se refere a tratamento de doenças e condições em um animal, em particular um ser humano, que compreende administração ao dito animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos identificados acima.

25 Em particular, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou inibição de um distúrbio neurológico em um animal, que compreende administração ao dito animal, em particular um ser humano, de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos identificados acima. O distúrbio neurológico é selecionado do grupo que consiste

30 em neuropatia periférica causada por lesão física ou estado de doença, lesão de cérebro traumática, dano físico à medula, acidente vascular cerebral associado a dano cerebral, isquemia focal, isquemia global, lesão de reper-

fusão, doença de desmielinação e distúrbio neurológico que se relaciona com neurodegeneração.

A presente invenção também contempla o uso de compostos da fórmula (I) para a inibição de atividade de PARP, para o tratamento, prevenção ou inibição de dano de tecido que resulta de morte ou dano celular devido a necrose ou apoptose, para o tratamento, prevenção ou inibição de uma distúrbio neurológico em um animal.

O termo "prevenção de neurodegeneração" inclui a capacidade de prevenir neurodegeneração em pacientes precocemente diagnosticados como tendo uma doença neurodegenerativa, ou em risco de desenvolver uma nova doença degenerativa e para a prevenção ulteriormente de neurodegeneração em pacientes os quais estão já sofrendo de ou têm os sintomas de uma doença neurodegenerativa.

O termo "tratamento" como usado aqui cobre qualquer tratamento de uma doença e/ou condição em um animal, particularmente um ser humano, e inclui: (i) prevenção da doença e/ou condição de ocorrência em um indivíduo que pode estar predisposto à doença e/ou condição mas ainda não foi diagnosticado como a tendo; (ii) inibição da doença e/ou da condição, isto é, parada de seu desenvolvimento; (iii) alívio da doença e/ou da condição, isto é, causando regressão da doença e/ou da condição. De preferência, o termo "tratamento" significa (ii) ou (iii).

O termo "radiossensibilizar", como usado aqui, é definido como uma molécula, de preferência uma molécula de baixo peso molecular, administrada a animais em quantidades terapeuticamente eficazes para aumentar a sensibilidade das células a radiação ionizante e/ou para promover o tratamento de doenças que são tratáveis com radiação ionizante. Doenças que são tratáveis com radiação ionizante incluem doenças neoplásicas, tumores benignos e malignos, e células cancerosas. Tratamento com radiação ionizante de outras doenças não listadas aqui são também contempladas pela presente invenção.

O termo "quimiossensibilizar", como usado aqui, é definido como uma molécula, de preferência uma molécula de baixo peso molecular, admi-

nistrada a animais em quantidades terapeuticamente eficazes para aumentar a sensibilidade de células à quimioterapia e/ou promover o tratamento de doenças que são tratáveis com quimioterapêuticos. Doenças que são tratáveis com quimioterapia incluem doenças neoplásicas, tumores benignos e malignos e células cancerosas. Tratamento com quimioterapia de outras doenças não listadas aqui são também contempladas pela presente invenção.

Essa invenção provê um método para a inibição do crescimento anormal de células, incluindo células transformadas, por administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção. Crescimento de células anormais refere-se a crescimento celular independente de mecanismos reguladores normais (por exemplo, perda de inibição por contato). Isso inclui a inibição de crescimento de tumor tanto diretamente por causar parada de crescimento, diferenciação terminal e/ou apoptose de células cancerosas, quanto indiretamente, por inibição de neovascularização de tumores.

Os compostos, composições e métodos da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento ou prevenção de dano de tecido que resulta de dano ou morte celular devido à necrose ou apoptose.

Os compostos da presente invenção podem ser "agentes anti-câncer", termo esse que também inclui "agentes de crescimento celular de antitumor" e "agentes antineoplásico".

Essa invenção também provê um método para a inibição de crescimento de tumor por administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, a um indivíduo, por exemplo, um mamífero (e mais particularmente um ser humano) que necessita de tal tratamento.

Por exemplo, os métodos da invenção são úteis para o tratamento de cânceres e quimiossensibilização e/ou radiosensibilização de células de tumor em cânceres.

Exemplos de tumores, incluindo malignidades de adulto e pediátricas, que podem ser inibidores pelos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de célula pequena e câncer de pulmão de célula não pequena (por exemplo, adenocarcinoma), cânceres pancreáticos (por exemplo, carcinoma

pancreático tal como, por exemplo exocrine carcinoma pancreático), cânceres de cólon (por exemplo, carcinomas colorrectais, tais como, por exemplo, adenocarcinoma de cólon e adenoma de cólon), câncer esofageano, carcinoma escamoso oral, carcinoma de língua, carcinoma gástrico, câncer de fígado, câncer nasofaríngeo, tumores hematopoiéticos de linhagem linfoide (por exemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula B, linfoma de Burkitt), linfoma de não Hodgkin (por exemplo, linfoma de célula de manto), doença de Hodgkin, leucemias mieloide (por exemplo, leucemia mielógena aguda (AML) ou leucemia mielógena crônica (CML)), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica (CLL), câncer folicular da tireoide, síndrome mielodisplásica (MDS), tumores de origem mesenquimal, sarcomas de tecido mole, lipossarcomas, sarcomas estromais gastrointestinais, tumores de tumores de bainha de nervo periférico maligno (MPNST), sarcomas de Ewing, leiomiossarcomas, condrossarcomas mesenquimais, linfossarcomas, fibrossarcomas, rabdomiossarcomas, melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, tumores de cérebro, meduloblastoma, gliomas, tumor benigno da pele (por exemplo, ceratoacantomas), carcinoma de mama (por exemplo, câncer de mama avançado), carcinoma de rim, nefroblastoma, carcinoma ovariano, carcinoma cervical, carcinoma endometrial, carcinoma de bexiga, câncer de próstata incluindo a doença avançada e câncer de próstata refratário a hormônio, cânceres testicular, osteossarcoma, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma epidermal, mieloma múltiplo (por exemplo, mieloma múltiplo refratário), mesotelioma. Cânceres particulares que podem ser tratados com os compostos da presente invenção são câncer de mama, câncer de colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, leucemia mielógena aguda (AML).

Como um outro aspecto da presente invenção, uma combinação de um inibidor de PARP ou um composto com propriedades de ligação de tubulina da fórmula (I) com um outro agente anticâncer é considerado, especialmente para o uso como um remédio, mais especificamente no tratamento de câncer ou doenças relacionadas.

Para o tratamento das condições acima, os compostos da inven-

ção podem ser vantajosamente empregados em combinação com um ou mais outros agentes medicinais, mais particularmente, com outros agentes anticâncer ou auxiliares na terapia de câncer. Exemplos de agentes anticâncer ou auxiliares (agentes de suporte na terapia) incluem, mas não limitados

5 a:

- compostos de coordenação de platina, por exemplo, cisplatina opcionalmente combinada com amifostina, carboplatina ou oxaliplatina;

- compostos de texano, por exemplo, paclitaxel, partículas ligadas a proteína de paclitaxel (Abraxane^R) ou docetaxel;

10 - Inibidores de topoisômeroase I tais como compostos de campotecina, por exemplo, irinotecano, SN-38, topotecano, topotecano hcl;

- Inibidores de topoisômeroase II tais como derivados de epipodofilotoxinas ou podofilotoxina de antitumor, por exemplo etoposídeo, etoposídeo fosfato ou teniposídeo;

15 - Vinca alcaloides de antitumor, por exemplo vinblastina, vincristina ou vinorelbina;

- derivados de nucleosídeo de antitumor, por exemplo, 5-fluorouracila, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

20 - agentes de alquilação tal como mostarda de nitrogênio ou nitrosourea, por exemplo, ciclofosfamida, clorambucila, carmustina, tiotepa, mefalan (melfalan), lomustina, altretamina, bussulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente em combinação com mesna, pipobroman, procarbazina, estreptozocina, telozolomida, uracila;

25 - derivados de antraciclina de antitumor, por exemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente em combinação com dexrazoxano, doxila, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que direcionam o receptor de IGF-1, por exemplo, picropodofilina;

30 - derivados de tetracarcina, por exemplo, tetrocarcina A;

- glucocorticoide, por exemplo, prednisona;

- anticorpos, por exemplo, trastuzumab (anticorpo de HER2), ri-

- tuximab (anticorpo de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
 - antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivos ou inibidores de síntese de estrogênio, por exemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno ou letrozol;
 - inibidores de aromatase tais como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona e vorozol;
- 5 - agentes de diferenciação tais como retinoides, vitamina D ou ácido retinoico e agentes de bloqueio de metabolismo de ácido retinoico (RAMBA) por exemplo acutano;
- 10 - Inibidores de transferase de metila de DNA, por exemplo, azacitidina ou decitabina;
- 15 - antifolatos, por exemplo, premetrexed dissódico;
- antibióticos, por exemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mithramicina;
- antimetabólitos, por exemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinosídeo ou metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentoestatinol, tioguanina;
- 20 - agentes de indução de apoptose e agentes antiangiogênicos tais como inibidores de Bcl-2, por exemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 ou ácido decanoico;
- 25 - agentes de ligação de tubulina, por exemplo, combrestatina, colcinas ou nocodazol;
- inibidores de cinase (por exemplo, EGFR (receptor de fator de crescimento epitelial) inibidores, MTKI (inibidores de cinase de múltiplos alvos), inibidores de mTOR), por exemplo, flavoperidol, imatinib mesilato, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleate, temsirolimus;
- 30 - inibidores de farnesiltransferase, por exemplo, tipifarnib;

- inibidores de desacetilase de histona (HDAC), por exemplo, butirato de sódio, ácido suberoilânido hidroxamida (SAHA), depsipeptídeo (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
 - inibidores da trajetória de ubiquitina-proteassoma, por exemplo,
- 5 PS-341, MLN .41 ou bortezomib;
- yondelis;
 - inibidores de telomerase, por exemplo, telomestatina;
 - inibidores de metaloproteinase de matriz, por exemplo, batimastat, marimastat, prinostat ou metastat.
- 10 - interleucinas recombinantes, por exemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b
- inibidores de MAPK
 - retinoides, por exemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
 - trióxido arsênico
- 15 - aparaginase
- estereoides, por exemplo, dromostanolona propionato, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
 - antagonistas ou agonistas de hormônio de liberação de gonadotropina, por exemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina,
- 20 acetato de leuprolida
- talidomida, lenalidomida
 - mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademase, pegaspargase, rasburicase
 - miméticos de BH3, por exemplo, ABT-737
- 25 - inibidores de MEK, por exemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040
- análogos de fator de estimulação de colônia, por exemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoietina ou seus análogos (por exemplo, darbepoietina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoldronato, ácido zoldrônico; fentanila; bisfosfonato; palifermin.
- 30 O termo "composto de coordenação de platina" é usado aqui para significar qualquer inibição de composto de coordenação de platina de crescimento celular de tumor que provê platina na forma de um íon. O com-

posto de coordenação de platina é vantajosamente administrado em uma dosagem de 1 a 500 mg por metro ao quadrado (mg/m^2) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatina em uma dosagem de cerca de 75 mg/m^2 e para carboplatina em cerca de 300 mg/m^2 por curso de tratamento.

O termo "compostos de taxano" indica uma classe de compostos tendo o sistema de anel de taxano e relacionado com ou derivado de extratos oriundos de certa espécie de árvores de teixo (*Taxus*). O composto de taxano é vantajosamente administrado em uma dosagem de 50 a 400 mg por metro ao quadrado (mg/m^2) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel em uma dosagem de cerca de 175 a 250 mg/m^2 e para docetaxel em cerca de 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamento.

O termo "inibidores de topoisomerase" é usado para indicar enzimas que são capazes de alterar a topologia de DNA em células eucarióticas. Eles são críticos para funções celulares e proliferação celular importantes. Há duas classes de topoisomerases em células eucarióticas, a saber tipo I e tipo II. Topoisomerase I é uma enzima monomérica de cerca de 100.000 de peso molecular. A enzima se liga a DNA e introduz um rompimento de fio único transitório, desenrola da hélice dupla (ou permite-a a desenrolar) e subsequentemente ressela o rompimento antes da dissociação do fio de DNA. Topoisomerase II tem um mecanismo similar de ação que envolve a indução de rompimentos de fio de DNA ou a formação de radicais livres.

O termo "compostos de camptotecina" é usado para indicar compostos que estão relacionados com ou derivados do composto de camptotecina de origem que é um alcaloide insolúvel em água derivado da árvore chinesa *Camptothecin acuminata* e a árvore idiana *Nothapodytes foetida*. O composto de camptotecina é vantajosamente administrado em uma dosagem de 0,1 a 400 mg por metro ao quadrado (mg/m^2) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecano em uma dosagem de cerca de 100 a 350 mg/m^2 e para topotecano em cerca

de 1 a 2 mg/m² por curso de tratamento.

O termo "compostos de podofilotoxina" é usado para indicar compostos que estão relacionados com ou derivados da podofilotoxina de origem, que é extraído da planta mandrágora. O derivado de podofilotoxina de antitumor é vantajosamente administrado em uma dosagem de 30 a 300 mg por metro ao quadrado (mg/m²) de superfície de área de corpo, por exemplo, 50 a 250 mg/m², particularmente para etoposídeo em uma dosagem de cerca de 35 a 100 mg/m² e para teniposídeo em cerca de 50 a 250 mg/m² por curso de tratamento.

O termo "vinca alcaloides de antitumor" é usado para indicar compostos que estão relacionados com ou derivados de extratos de planta periwinkle (Vinca rosea). O vinca alcaloide de antitumor é vantajosamente administrado em uma dosagem de 2 a 30 mg por metro ao quadrado (mg/m²) de superfície de área de corpo, particularmente para vinblastina em uma dosagem de cerca de 3 a 12 mg/m², para vincristina em uma dosagem de cerca de 1 a 2 mg/m², e para vinorelbina em dosagem de cerca de 10 a 30 mg/m² por curso de tratamento.

O derivado de nucleosídeo de antitumor é vantajosamente administrado em uma dosagem de 200 a 2500 mg por metro ao quadrado (mg/m²) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU em uma dosagem de 200 a 500 mg/m², para gencitabina em uma dosagem de cerca de 800 a 1200 mg/m² e para capecitabina em cerca de 1000 a 2500 mg/m² por curso de tratamento.

O termo "agentes de alquilação" inclui um grupo diverso de produtos químicos que têm a característica comum que eles têm a capacidade de contribuir, sob condições fisiológicas, grupos alquila para macromoléculas biologicamente vitais tal como o DNA. Para a maioria dos agentes mais importantes tais como as mostardas de nitrogênio e as nitrosoureas, as porções de alquilação ativas são geradas depois das reações degradativas complexas. Algumas das quais são enzimáticas. As ações farmacológicas mais importantes dos agentes de alquilação são aquelas que perturbam os mecanismos fundamentais são tratados com proliferação celular em particu-

lar síntese de DNA e divisão celular. A capacidade de agentes de alquilação de interferir com função de DNA e integridade de tecidos de proliferação rápida provê a base para suas aplicações terapêuticas e para muitas de suas propriedades tóxicas. Os agentes de alquilação tal como mostarda de nitrogênio ou nitrosourea é vantajosamente administrado em uma dosagem de 100 a 500 mg por metro ao quadrado (mg/m^2) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida em uma dosagem de cerca de 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucila em uma dosagem de cerca de 0,1 a 0,2 mg/kg , para carmustina em uma dosagem de cerca de 150 a 200 mg/m^2 , e for lomustine em uma dosagem de cerca de 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamento.

O termo "derivados de antraciclina antitumor" compreendem antibióticos obtidos a partir do fungo *Strep. peuticus var. caesius* e seus derivados, caracterizados por tendo uma estrutura de tetraciclina com um açúcar incomum, daunosamina, ligado por uma ligação glicosídica. O derivado de antraciclina de antitumor é vantajosamente administrado em uma dosagem de 10 a 75 mg por metro ao quadrado (mg/m^2) de superfície de área de corpo, por exemplo, de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina em uma dosagem de cerca de 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina em uma dosagem de cerca de 25 a 45 mg/m^2 , e para idarrubicina em uma dosagem de cerca de 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamento.

Ampliação da proteína de receptor 2 de fator de crescimento dérmico de ser humano (HER 2) em carcinomas de mama primários mostrou se correlacionar com um prognóstico clínico pobre para certos pacientes. Trastuzumab é um anticorpo de kapa de IgG1 monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante altamente purificado que se liga com alta afinidade e especificidade ao domínio extracelular do receptor de HER2.

Muitos cânceres de mama têm receptores de estrogênio e o crescimento desses tumores pode ser estimulado por estrogênio. Os termos "antagonistas de receptor de estrogênio" e "moduladores de receptor de estrogênio seletivos" são usados para indicar inibidores de estradiol competitivos que se ligam ao receptor de estrogênio (ER). Moduladores de receptor

de estrogênio seletivos, quando ligados ao ER, induz uma mudança na forma tridimensional do receptor, modulação de sua ligação ao elemento responsável de estrogênio (ERE) no DNA.

Na mulher pós-menopausa, a fonte principal de estrogênio circulante é de conversão de androgênios adrenais e ovarianos (androstenediona e testosterona) em estrogênios (estrone e estradiol) pela enzima de aromatase em tecidos periféricos. Privação de estrogênio através da inibição ou inativação de aromatase é eficaz e tratamento seletivo para alguns pacientes pós-menopausa com câncer de mama dependente de hormônio.

O termo "agentes de diferenciação" inclui compostos que podem, de vários modos, inibir a proliferação celular e induzir diferenciação. Vitamina D e retinoides são conhecidos como desempenhando um papel principal na regulação de crescimento e diferenciação de uma ampla variedade de tipos de células normais e malignas. Agentes de bloqueamento de metabolismo de ácido retinoico (RAMBA's) aumentam os níveis de ácidos retinoicos endógenos por inibição do catabolismo mediado por P450 de citocroma de ácidos retinoicos.

Mutações de metilação de DNA estão entre as anormalidades mais comuns em neoplasia de ser humano. Hipermetilação dentro dos promotores de genes selecionados está usualmente associada à inativação dos genes envolvidos. O termo "inibidores de transferase de metila de DNA" é usado para indicar compostos que agem através da inibição farmacológica de transferase de metila de DNA e reativação da expressão de gene supressor de tumor.

O termo "inibidores de cinase" compreende inibidores de quinasas potentes que estão envolvidos na progressão celular e morte celular programada (apoptose).

O termo "inibidores de farnesiltransferase" é usado para indicar compostos que foram projetados para prevenir farnesilação de Ras e outras proteínas intracelulares. Eles mostraram ser eficazes na sobrevivência e proliferação maligna.

O termo "inibidor de histona desacetilase" ou "inibidor de histona

desacetilase" é usado para identificar um composto, que é capaz de interagir com uma histona desacetilase e inibição de sua atividade, mais particularmente sua atividade enzimática. Atividade enzimática de inibição de histona desacetilase significa redução da capacidade de uma histona desacetilase para remover um grupo acetila de uma histona.

O termo "outros inibidores da trajetória de ubiquitina-proteassoma" é usado para identificar compostos que inibem a destruição direcionada de proteínas celulares no proteassoma, incluindo proteínas reguladoras de ciclo celular.

O termo "inibidor de telomerase" refere-se a compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase, especialmente compostos que inibem o receptor de telomerase.

O termo "inibidor de metaloproteinase de matriz" inclui, mas não é limitado a, inibidores peptidomimético e não peptidomimético de colágeno.

Os compostos da presente invenção podem ser usados como "radiossensibilizador" e/ou "quimiossensibilizador".

Radiossensibilizadores são conhecidos como aumentando a sensibilidade de células cancerosas aos efeitos tóxicos da radiação ionizante. Vários mecanismos para o modo de ação de radiossensibilizadores foram sugeridos na literatura incluindo: radiossensibilizadores de célula hipóxica (por exemplo, compostos de 2-nitroimidazol, e compostos de benzotriazina dióxido) que imitam oxigênio ou alternativamente se comportam como agentes biorredutivos sob hipoxia; radiossensibilizadores de célula non-hipóxica (por exemplo, pirimidinas halogenados) podem ser análogos de bases de DNA e de preferência incorporam no DNA de células cancerosas e desse modo promovendo o rompimento induzido por radiação de moléculas de DNA e/ou prevenir os mecanismos de reparo de DNA normais; e vários outros mecanismos potenciais de ação foram formulados hipótese para radiossensibilizadores no tratamento de doença.

Muitos protocolos de tratamento de câncer atualmente empregam radiossensibilizadores em combinação com radiação de raios X. Exemplos de radiossensibilizadores ativados por raios X incluem, mas não são

limitados a, os seguintes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodeoxiuridina (BUdR), 5- iododeoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodeoxiuridina (FudR), hidroxiiureia, cisplatina, e seus derivados e análogos terapeuticamente eficazes. Terapia fotodinâmica (PDT) de cânceres emprega luz visível como o ativador de radiação do agente de sensibilização. Exemplos de radiosensibilizadores fotodinâmicos incluem os seguintes, mas não são limitados a: derivados de hematoporfirina, Fotofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estanho, feorbide-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinco, e seus derivados e análogos terapeuticamente eficazes.

Radiosensibilizadores podem ser administrados em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outros compostos, incluindo, mas não limitados a: compostos que promovem a incorporação de radiosensibilizadores nas células alvo; compostos que controlam o fluxo de terapêutica, nutrientes, e/ou oxigênio para as células alvo; agentes quimioterapêuticos que agem no tumor com ou sem radiação adicional; ou outros compostos terapeuticamente eficazes para o tratamento de câncer ou outra doença. Exemplos de agentes terapêuticos adicionais que podem ser usados em combinação com radiosensibilizadores incluem, mas não são limitados a: 5-fluorouracila, leucovorina, 5' -amino-5'deoxitimidina, oxigênio, carbogênio, transfusões de hemáceas, perfluorocarbonos (por exemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de canal de cálcio, pentoxifilina, compostos de antiangiogênese, hidralazina, e LBSO. Exemplos de agentes quimioterapêuticos que podem ser usados em combinação com radiosensibilizadores incluem, mas não são limitados a: adriamicina, campotecina, carboplatina, cisplatina, daunorrubicina, docetaxel, doxorrubicina, interferon (alfa, beta, gama), interleucina 2, irinotecan, paclitaxel, topotecan, e seus derivados e análogos terapeuticamente eficazes.

Quimiossensibilizadores podem ser administrados em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outros compostos, incluindo, mas não limitados a: compostos que promovem a in-

corporação de quimiossensibilizadores para as células alvo; compostos que controlam o fluxo da terapêutica, nutrientes, e/ou oxigênio para as células alvo; agentes quimioterapêuticos que agem no tumor ou outros compostos terapeuticamente eficazes para o tratamento de câncer ou outra doença.

- 5 Os compostos da fórmula (I) podem também ser usados para detectar ou identificar o PARP, e mais em particular o receptor de PARP-1 ou o receptor de tanquirase. Para aquela finalidade os compostos da fórmula (I) podem ser marcados. O dito rótulo pode ser selecionado do grupo que consiste em um radioisótopo, rótulo de rotação, rótulo de antígeno, grupo
10 fluorescente de rótulo de enzima ou um grupo quimioluminescente.

A presente invenção também se refere a uma combinação de acordo com a invenção para o uso na terapia médica, por exemplo, para a inibição do crescimento de células de tumor.

- A presente invenção também se refere a uma combinação de
15 acordo com a invenção para a inibição do crescimento de células de tumor.

A presente invenção também se refere a um método de inibição do crescimento de células de tumor em um indivíduo humano que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma combinação de acordo com a invenção.

- 20 Essa invenção ulteriormente provê um método para a inibição do crescimento anormal de células, incluindo células transformadas, por administração de uma quantidade eficaz de uma combinação de acordo com a invenção.

- O outro agente medicinal e o inibidor de PARP com propriedades de ligação de tubulina podem ser administrado simultaneamente (por exemplo, em composições separadas ou unitárias) ou sequencialmente em qualquer ordem. No último caso, os dois compostos seriam administrados dentro de um período e em uma quantidade e de modo que seja suficiente para assegurar que um efeito vantajoso e sinérgico seja alcançado. Será apreciado que o método preferido e a ordem de administração e as quantida-
25 des de dosagem respectivas para cada componente da combinação dependerá do outro agente medicinal particular e do inibidor de PARP a ser admi-
30

nistrado, de sua rota de administração, do tumor particular a ser tratado e do hospedeiro particular a ser tratado. O ótimo método e ordem de administração e o regime e quantidades de dosagem podem ser prontamente determinados por aqueles versados na técnica usando-se métodos convencionais e em virtude da informação indicada aqui.

Aqueles versados na técnica poderiam facilmente determinar a quantidade eficaz dos resultados de teste apresentados aqui em seguida. Em geral é contemplado que uma quantidade eficaz seria de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso de corpo, e em particular de desde 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso de corpo. Pode ser apropriado administrar a dose exigida como duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados através de todo o dia. As ditas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo de 0,05 a 500 mg, e em particular de 0,1 mg a 200 mg do ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

A frequência e dosagem exata de administração depende do composto particular da fórmula (I) usado, da condição particular a ser tratada, da severidade da condição a ser tratada, da idade, do peso, do sexo, da extensão da desordem e da condição física geral do paciente particular bem como outra medicação que o indivíduo pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além do mais, é evidente que a dita quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescre os compostos da presente invenção.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica de preferência compreenderá de 0,05 a 99% em peso, mais de preferência de 0,1 a 70% em peso, ainda mais de preferência de 0,1 a 50% em peso do ingrediente ativo, e de 1 a 99,95% em peso, mais de preferência de 30 a 99,9% em peso, ainda mais de preferência de 50 a 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as percentagens estando com base no peso total da composição.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção.

Parte experimental

Aqui em seguida, "DMF" é definida como N,N-dimetilformamida, "DCM" é definido como diclorometano, "DIPE" é definido como di-isopropiléter, "DMSO" é definido como dimetilsulfóxido, "EtOAc" é definido como acetato de etila, "MeOH" é definido como metanol, "THF" é definido como

5 tetra-hidrofurano.

De alguns compostos tendo 1 centro quiral, a configuração estereoquímica absoluta do átomo de carbono estereogênico ali não foi experimentalmente determinada. Em alguns casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi em primeiro lugar isolada é projetada como "enantiômero

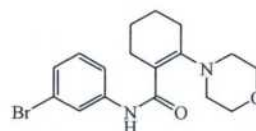
10 A" e no segundo lugar como "enantiômero B", sem outra referência à configuração estereoquímica real. No entanto, a dita configuração estereoquímica real de formas de "enantiômero A" e "enantiômero B" podem não ambigualmente ser caracterizadas por uma pessoa versada na técnica, usando-se métodos conhecidos tal como, por exemplo, difração de raios X. O método

15 de isolamento é descrito em detalhes abaixo.

A. Preparação dos intermediários.

Exemplo A1

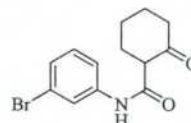
a) Preparação de intermediário 1



Uma solução de 4-ciclo-hex-1-enil-morfolina (0,0265 mol) em DCM (25 mL) foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente a uma so-

20 lução de 1-bromo-3-isocianatobenzeno (0,0252 mol) em DCM (30 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas e foi evaporada até a secura, fornecendo 11 g (91%) do intermediário 1, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

b) Preparação de intermediário 2

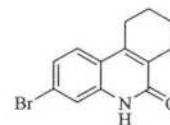


Uma solução de intermediário 1 (0,0252 mol) em ácido sulfúrico

25 concentrado (40 mL) foi agitada a 100°C por 30 minutos, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água com gelo e foi agitada novamente à temperatura ambiente por 1 hora e 30 minutos. O

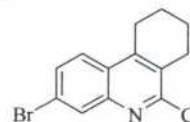
precipitado foi filtrado, foi lavado com água, éter de dietila e foi seco, fornecendo 8,4 g do intermediário 2.

c) Preparação de intermediário 3



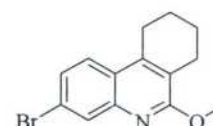
Uma solução de intermediário 2 (0,0017 mol) em 96% de ácido sulfúrico (2 mL) foi agitada a 100°C por 15 minutos, então foi despejada para dentro de água com gelo com cautela, foi filtrada, foi lavada duas vezes com água e foi seco, fornecendo 0,441 g (93%) do intermediário 3 que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

d) Preparação de intermediário 4a



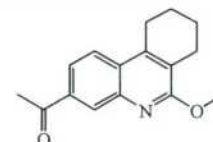
Uma solução de intermediário 3 (0,023 mol) em oxiclreto de fósforo (100 mL) foi agitada e foi submetida a refluxo até a dissolução completa, foi deixada dez minutos, foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água à temperatura ambiente muito lentamente (durante uma hora) sob agitação vigorosa. O sólido foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 5,07 g (74%) do intermediário 4a, ponto de fusão: 84°C.

e) Preparação de intermediário 4



Uma solução de metóxido de sódio (0,101 mol) foi adicionada a uma solução de intermediário 4a (0,0253 mol) em metanol (100 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada e foi submetida a refluxo por 15 horas, foi resfriada até a temperatura ambiente e foi despejada para dentro de água. A mistura foi extraída com DCM, a camada orgânica foi separada, foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 6,1 g (83%) do intermediário 4.

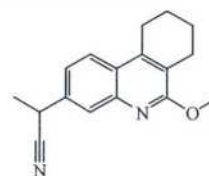
f) Preparação de intermediário 5



Tributil(1-etoxivinil)estanho (0,018 mol) então diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (II) (0,0008 mol) foram adicionados a uma solução de inter-

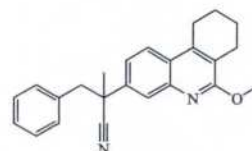
mediário 4 (0,016 mol) em tolueno seco (29 mL) sob atmosfera inerte. A mistura foi agitada e foi aquecida a 80°C por 18 horas, foi resfriada até a temperatura ambiente e foi filtrada sobre celite. A camada orgânica foi lavada com HCl a 2 M, então com salmoura até que o pH fosse ajustado para 7, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc de 95/5 a 80/20). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 1,3 g (31%) do intermediário 5.

g) Preparação de intermediário 6



Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,023 mol) então MeOH (2,4 mL) foram adicionados em porções a 10°C a uma solução de p-toluenossulfonilmetilisocianeto (0,012 mol) em DMSO (12 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 10°C por 15 minutos. Uma solução de intermediário 5 (0,0051 mol) em DMSO (1,3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a 10°C por 1 hora e 15 minutos e foi extraída com DCM e EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo/EtOAc de 90/10 a 50/50). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,923 g (38%) do intermediário 6 (óleo).

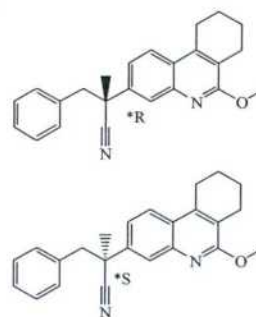
h) Preparação de intermediário 7



Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo) (0,0005 mol) foi adicionado lentamente a 0°C a uma solução de intermediário 6 (0,0003 mol) em DMF (1,4 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada por 5 minutos. Bromometila-benzeno (0,0005 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Hidreto de sódio (0,0005 mol) foi adicionado novamente. A mistura foi agitada por 3 horas, foi bruscamente resfriada com cloreto de amônio saturado e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi

lavada com salmoura, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo/EtOAc de 95/5 a 90/10). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,159 g (99%) do intermediário 7.

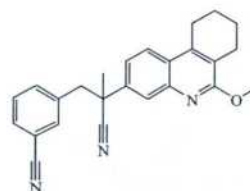
i) Preparação de intermediário 7a e 7b



Intermediário 7 (0,28g, 0,0008 mol) foi separado em seus enantiômeros por cromatografia superfluida sobre sílica-gel quiral (coluna Chiralpak®, eluente: $\text{CO}_2/\text{EtOH}/i\text{PrOH}/$ isopropilamina: 70/15/15/0,3). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado para dar 0,115 g (29%) do intermediário 7a (enantiômero A) e 0,120 g (30%) do intermediário 7b (enantiômero B).

Exemplo A2

Preparação de intermediário 8

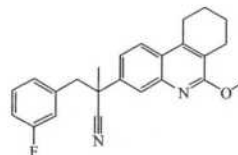


Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo) (0,0006 mol) foi adicionado em porções a 0°C a uma solução de intermediário 6 (0,0004 mol) em DMF (1,7 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada por 5 minutos. 3-Bromometil-benzonitrila (0,0006 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Hidreto de sódio (0,0006 mol) foi adicionada novamente. A mistura foi agitada por 3 horas, foi bruscamente resfriada com cloreto de amônio saturado e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc 80/20). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,0963g

(52%) do intermediário 8 (óleo).

Exemplo A3

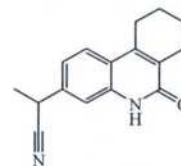
Preparação de intermediário 9



Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em porções a 5°C a uma solução de intermediário 6 (0,0006 mol) e 1-bromometil-3-fluorobenzeno (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 95/5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,33 g (78%) do intermediário 9.

Exemplo A4

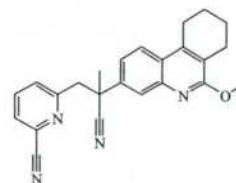
Preparação de intermediário 10



Uma mistura do intermediário 6 (0,0009 mol) em HCl a 3 N (2 mL) e 1,4-dioxano (2 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente e foi basificada com 10% de K₂CO₃. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco, fornecendo 0,08 g (35%) do intermediário 10.

Exemplo A5

Preparação de intermediário 11

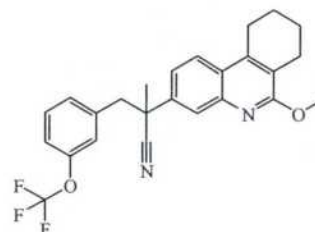


Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0015 mol) foi adicionado em porções a 5°C a uma mistura do intermediário 6 (0,0007 mol) e 6-bromo-2-metilpiridina-2-carbonitrila (0,0011 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi

separada, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,25 g do intermediário 11 que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

Exemplo A6

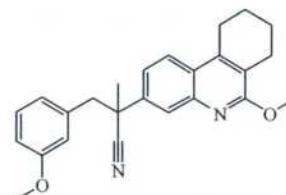
Preparação de intermediário 12



- 5 Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,00056 mol) e 1-bromometil-3-trifluorometóxi-benzeno (0,0008 mol) em THF (10 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,245 g (99%) do intermediário 12.
- 10

Exemplo A7

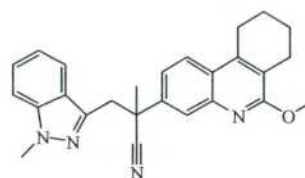
Preparação de intermediário 13



- Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,0006 mol) e 1-bromometil-3-metóxi-benzeno (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), filtered e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0.215 g (99%) do intermediário 13.
- 15

Exemplo A8

Preparação de intermediário 14

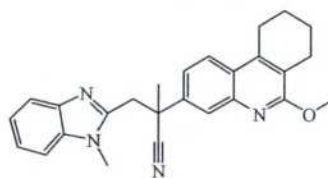


Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em

porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,0006 mol) e 3-cloro-
metil-1-metil-1H-indazol (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂. A mis-
tura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para den-
tro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi sepa-
5 rada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O
resíduo foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado
por filtração e foi seco, fornecendo 0,15 g (65%) do intermediário 14.

Exemplo A9

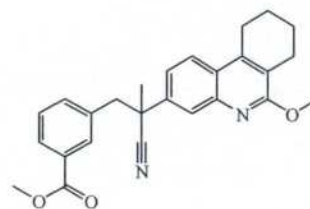
Preparação de intermediário 15



Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0017 mol) foi adicionada em
10 porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,0006 mol) e 2-cloro-
metil-1-metil-1H-benzoimidazol (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂.
A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para
dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi
separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a se-
15 cura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel
(eluente: DCM 100 então DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2; 3-5µm). As frações
puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,114 g (49%)
do intermediário 15.

Exemplo A10

Preparação de intermediário 16

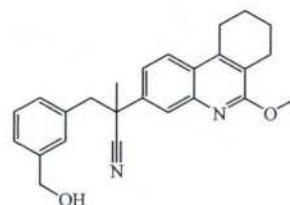


20 Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0049 mol) foi adicionada em
porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,0024 mol) e éster de
metila de ácido 3-bromometil-benzoico (0,0036 mol) em THF (20 mL) sob
fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi
despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A cama-
25 da orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi eva-

porado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc 80/20; 15-40 μ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,392 g (39%) do intermediário 16.

5 Exemplo A11

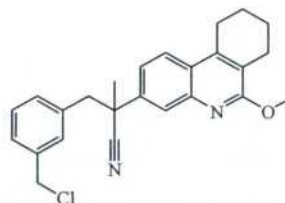
Preparação de intermediário 17



- Uma solução de intermediário 16 (0,0009 mol) em THF seco (3 mL) foi adicionada a 5°C a uma solução de hidreto de alumínio lítio (0,0009 mol) em THF seco (4 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a 5°C por 1 hora. EtOAc e água foram adicionados lentamente. O precipitado foi removido por filtração através de uma camada de celite. O filtrado foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,29 g (66%) do intermediário 17.

Exemplo A12

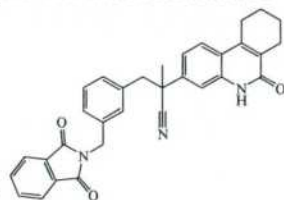
a) Preparação de intermediário 18



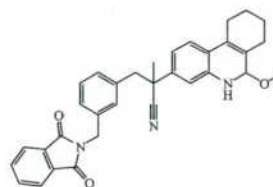
- 15 Cloreto de tionila (0,09 mL) foi adicionado gota a gota a 5°C a uma solução de intermediário 17 (0,0006 mol) em DCM (3 mL). A mistura foi agitada a 5°C por 1 hora, então foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e foi evaporada até a secura, fornecendo 0,22 g (95%) do intermediário 18, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

20 b) Preparação de intermediário 19

Mistura de



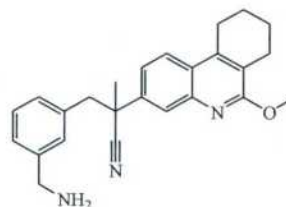
e



Uma mistura do intermediário 18 (0,0005 mol), isoindole-1,3-

diona (0,0011 mol) e K_2CO_3 (0,0011 mol) em DMF (3 mL) foi agitada a 100°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca ($MgSO_4$), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,32 g do intermediário 19, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

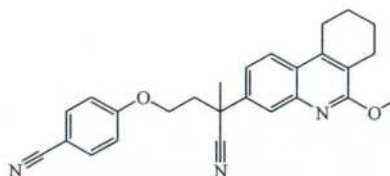
c) Preparação de intermediário 20



Mono-hidrato de hidrazina (0,0019 mol) foi adicionada gota a gota a uma solução de intermediário 19 (0,0006 mol) em etanol (4 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 4 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, foi seca ($MgSO_4$), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ NH_4OH de 98/2/0,2 a 88/12:1.2; 3-5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (0,034 g) foi colocado em DCM e éter de dietila, fornecendo 0,03 g (13%) do intermediário 20, ponto de fusão: 80°C.

Exemplo A13

Preparação de intermediário 21

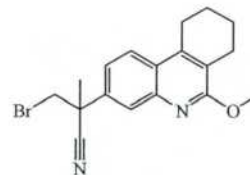


Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,0006 mol) e 4-(2-bromo-etóxi)-benzonitrila (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca ($MgSO_4$), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/ciclo-hexano 80/20; 3-5 μm). As frações puras foram coleta-

das e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,12 g (52%) do intermediário 21.

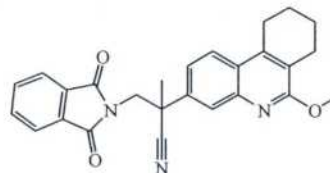
Exemplo A14

a) Preparação de intermediário 22



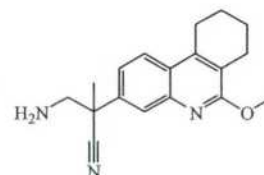
Uma solução de intermediário 6 (0,0019 mol) em 1,2-dimetóxi-etano (1 mL) foi adicionada gota a gota a 10°C a uma solução de potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0022 mol) em 1,2-dimetóxi-etano (3 mL) sob fluxo de N₂. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Dibromometano (0,0028 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,5 g (74%) do intermediário 22, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

b) Preparação de intermediário 23



Uma mistura do intermediário 22 (0,0014 mol) e ftalimida, derivado de potássio (0,0017 mol) em DMF (10 mL) foi agitada a 140°C de um dia para o outro, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,44 g (74%) do intermediário 23, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa de reação.

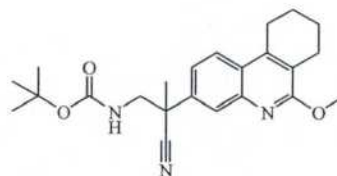
c) Preparação de intermediário 24



Uma mistura do intermediário 23 (0,001 mol) e mono-hidrato de hidrazina (0,01 mol) em etanol (10 mL) foi agitada a 80°C por 3 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água

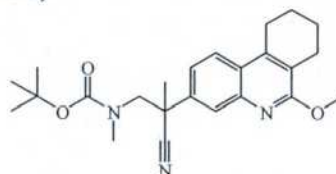
gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,3 g (98%) do intermediário 24 (óleo).

d) Preparação de intermediário 25



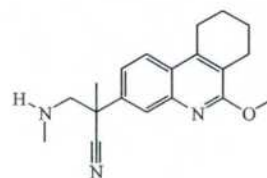
Di-terc-butil-dicarbonato (0,0011 mol) foi adicionado a 10°C a uma solução de intermediário 24 (0,001 mol) em THF (14 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM 100 então DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0,1; 3,4 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,197 g (47%) do intermediário 25 (óleo).

e) Preparação de intermediário 26



Hidreto de sódio (0,0006 mol) foi adicionado a 10°C a uma solução de intermediário 25 (0,0005 mol) em DMF (3 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Iodometano (0,0005 mol) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,14g (71%) do intermediário 26 (óleo).

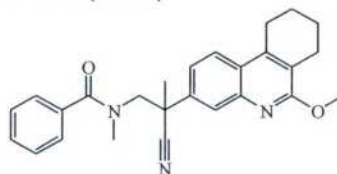
f) Preparação de intermediário 27



Ácido trifluor-acético (0,0168 mol) foi adicionado a temperatura ambiente a uma solução de intermediário 26 (0,0003 mol) em DCM (8 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, foi despejada para

dentro de água gelada, foi basificada com NH_4OH e foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel (eluente: de DCM 100 a DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,07 g (71%) do intermediário 27 (óleo).

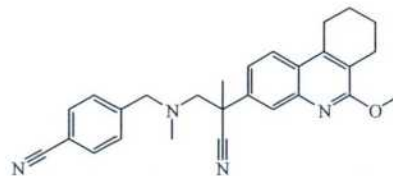
g) Preparação de intermediário 28



Cloreto Benzoíla (0,0002 mol) foi adicionado a 10°C a uma solução de trietilamina (0,0002 mol) e intermediário 27 (0,0001 mol) em DCM (1,5 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a 10°C por 3 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,074 g do intermediário 28.

Exemplo A15

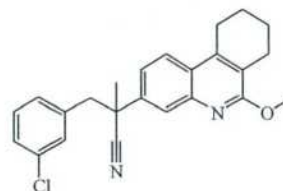
Preparação de intermediário 29



4-Bromometil-benzonitrila (0,0002 mol) foi adicionada a 10°C a uma solução de intermediário 27 (0,0001 mol) e trietilamina (0,0002 mol) em DCM (2 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a 10°C por 3 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,026 g (42%) do intermediário 29 (óleo).

Exemplo A16

Preparação de intermediário 30



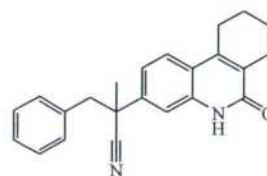
Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0011 mol) foi adicionado em

porções a 10°C a uma solução de intermediário 6 (0,00056 mol) e 1-bromometil-3-clorobenzeno (0,0008 mol) em THF (10 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura, fornecendo 0,245 g (99%) do intermediário 30.

B. Preparação dos compostos

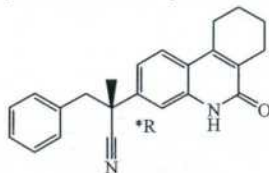
Exemplo B1

a) Preparação do composto 1

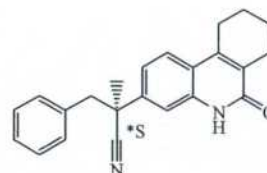


HCl a 3 N (620 µL) foi adicionado a uma solução de intermediário 7 ((0,0003 mol) em 1,4-dioxano (2,5 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 18 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi bruscamente resfriada com NaOH (0,1M) e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo/EtOAc 50/50). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,0238g (22%) do composto 1.

b) Preparação do composto 2 e 3



(enantiômero A)/composto 2



(enantiômero B)/composto 2

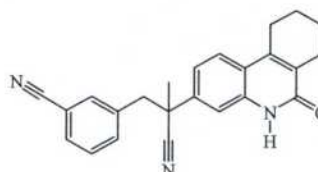
Uma solução de intermediário 7b (0,0004 mol) em HCl a 3 N (3 mL) e 1,4-dioxano (3 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco em vácuo, fornecendo 0,09 g (78%) do composto 3, ponto de fusão: 250°C; [α]_D²⁰ = +89,87 (DMF; c=0,375).

Uma solução de intermediário 7a (0,0003 mol) em HCl a 3 N (3

mL) e 1,4-dioxano (3 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco em vácuo, fornecendo 0,083g (75%) do composto 2, ponto de fusão: 245°C; $[\alpha]_D^{20} = -94,78$ (DMF; c=0,35).

5 Exemplo B2

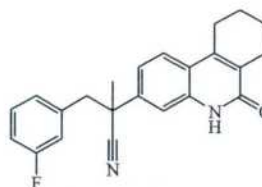
Preparação do composto 4



HCl a 3 N (620 μ L) foi adicionado a uma solução de intermediário 8 (0,0002 mol) em 1,4-dioxano (2,5 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 18 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi bruscamente resfriada com NaOH (0,1 M) e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc 25/75). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,01 g (14%) do composto 4.

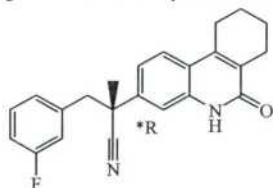
15 Exemplo B3

a) Preparação do composto 5

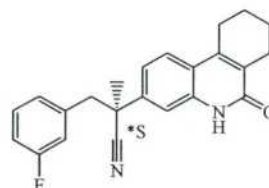


Uma mistura do intermediário 9 (0,0006 mol) em HCl a 3 N (2 mL) e 1,4-dioxano (4 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi filtrada, foi lavada com água, então com éter de dietila e foi seca em vácuo. O resíduo e o filtrado foram misturados entre si e foram colocados em EtOAc e K_2CO_3 de 10%. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,049 g do composto 5, ponto de fusão: 217°C.

b) Preparação do composto 5a e 5b



(enantiômero A)/composto 5a

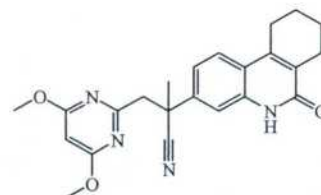


(enantiômero B)/composto 5b

Uma solução de intermediário 9 (0,0009 mol) em HCl a 3 N (6 mL) e 1,4-dioxano (6 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água e éter de dietila e foi seco. O resíduo foi separado em seus enantiômeros por cromatografia de coluna (eluente: MeOH 100). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Enantiômero A foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,102 g (32%) do composto 5a, ponto de fusão 226°C; $[\alpha]_D^{20} = +90,7$ (DMF; c=0,34). Enantiômero B foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,098g (31%) do composto 5b, ponto de fusão 222°C; $[\alpha]_D^{20} = -82,09$ (DMF; c=0,335).

Exemplo B4

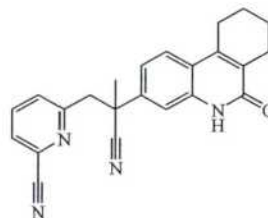
Preparação do composto 6



Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0008 mol) foi adicionado em porções a 10°C a uma solução de intermediário 10 (0,0003 mol) e 2-(clorometil)-4,6-dimetoxipirimidine (0,0008 mol) em THF (5 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,056 g (43%) do composto 6, ponto de fusão: 193°C.

Exemplo B5

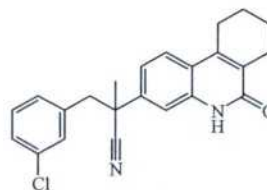
Preparação do composto 7



Uma solução de intermediário 11 (0,0006 mol) em HCl a 3 N (3 mL) e 1,4-dioxano (3 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi basificada com K₂CO₃ de 10% e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,16 g (66%) do composto 7, ponto de fusão 210°C.

Exemplo B6

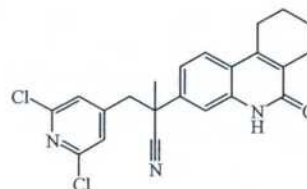
Preparação do composto 8



Uma solução de intermediário 30 (0,0005 mol) em HCl a 3 N (3 mL) e 1,4-dioxano (1,3 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água e éter de dietila e foi seco em vácuo, fornecendo 0,11g (52%) do composto 8, ponto de fusão: 235°C.

Exemplo B7

Preparação do composto 9

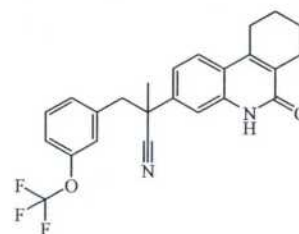


Potássio; 2-metil-propan-2-olato (0,0016 mol) foi adicionado em porções a 10°C a uma solução de intermediário 10 (0,0008 mol) e 2,6-dicloro-4-clorometil-piridina (0,001 mol) em THF (15 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evapora-

do até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 98/2; 15-40 μ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,07 g (21%) do composto 9, ponto de fusão: 212°C.

5 Exemplo B8

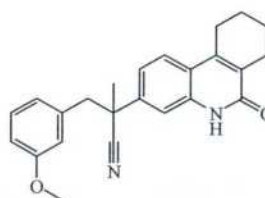
Preparação do composto 10



Uma solução de intermediário 12 (0,0005 mol) em HCl a 3 N (5 mL) e 1,4-dioxano (5 mL) foi agitada a 80°C de um dia para o outro, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi despejada para dentro de água com gelo e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,077 g (32%) do composto 10, ponto de fusão: 186°C.

Exemplo B9

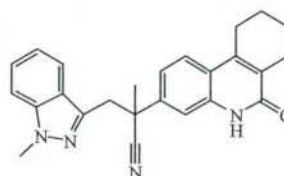
Preparação do composto 11



Uma solução de intermediário 13 (0,0005 mol) em HCl a 3 N (5 mL) e 1,4-dioxano (5 mL) foi agitada a 80°C de um dia para o outro, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco em vácuo, fornecendo 0,127 g (61%) do composto 11, ponto de fusão: 209°C.

20 Exemplo B10

Preparação do composto 12

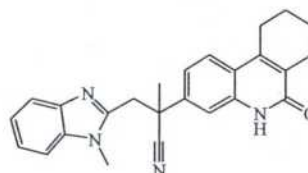


Uma solução de intermediário 14 (0,0003 mol) em HCl a 3 N (2

mL) e 1,4-dioxano (2 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco em vácuo, fornecendo 0,057 g (53%) do composto 12, ponto de fusão: 256°C.

5 Exemplo B11

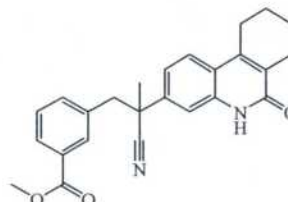
Preparação do composto 13



Uma solução de intermediário 15 (0,0003 mol) em HCl a 3 N (3 mL) e 1,4-dioxano (3 mL) foi agitada a 80°C por 5 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi basificada com K₂CO₃ 10% e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco em vácuo, fornecendo 0,065 g (61%) do composto 13, ponto de fusão: 260°C.

Exemplo B12

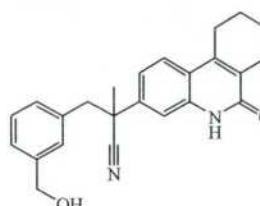
Preparação do composto 14



Uma solução de intermediário 16 (0,00007 mol) em HCl a 3 N (0,51 mL) e 1,4-dioxano (0,51 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi despejada para dentro de água gelada, basificada com K₂CO₃ de 10% e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi colocado em DCM e éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,016 g (56%) do composto 14, ponto de fusão: 126°C.

Exemplo B13

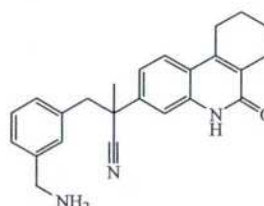
Preparação do composto 15



Uma solução de intermediário 17 (0,00007 mol) em HCl a 3 N (0,51 mL) e 1,4-dioxano (0,51 mL) foi agitada a 80°C por 3 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente, foi basificada com K₂CO₃ 10% e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,0025g (9%) do composto 15, ponto de fusão: 131°C.

Exemplo B14

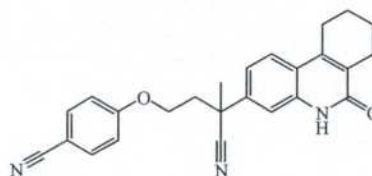
Preparação do composto 16



Mono-hidrato de hidrazina (0,0019 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução de intermediário 19 (0,0006 mol) em etanol (4 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 4 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0,2 a 88/12/1,2; 3,4 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi colocado em DCM e éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,0173 g (7%) do composto 16, ponto de fusão: 80°C.

Exemplo B15

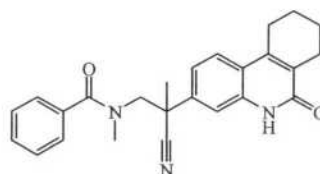
Preparação do composto 17



Uma solução de intermediário 21 (0,0003 mol) em HCl a 3 N (4 mL) e 1,4-dioxano (4 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, então foi resfriada até a temperatura ambiente e foi basificada com K₂CO₃ de 10%. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água, então com éter de dietila e foi seco, fornecendo 0,069 g (59%) do composto 17, ponto de fusão: 169°C.

Exemplo B16

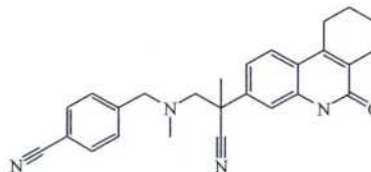
Preparação do composto 18



- Uma solução de intermediário 28 (0,0002 mol) em HCl a 3 N (1,7 mL) e 1,4-dioxano (1,7 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,032 g (44%) do composto 18, ponto de fusão: 248°C.

Exemplo B17

Preparação do composto 19

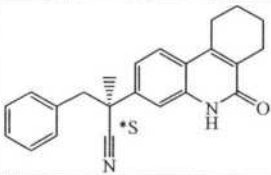
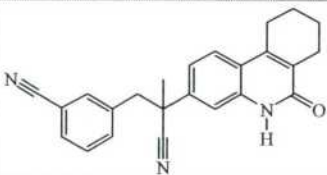
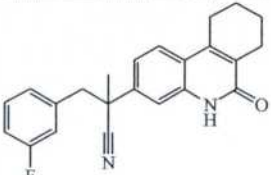
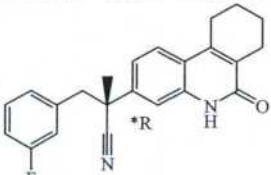
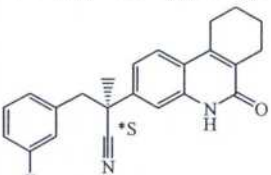
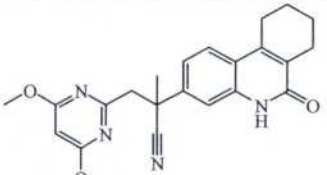
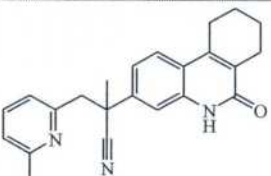
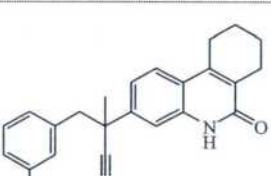
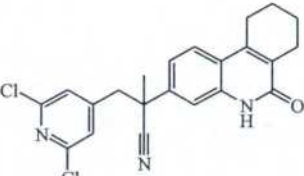
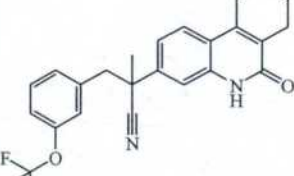
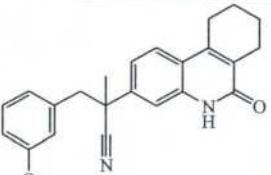
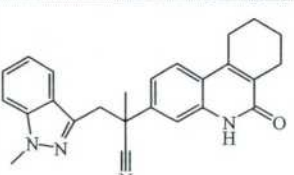


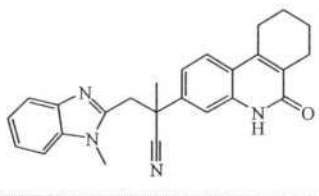
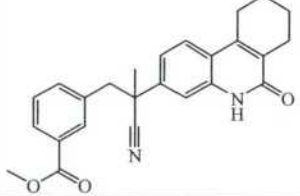
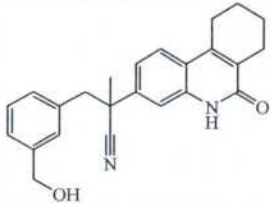
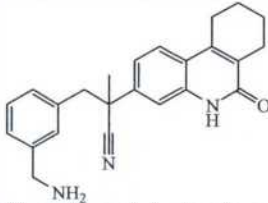
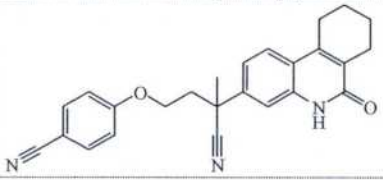
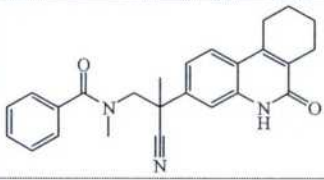
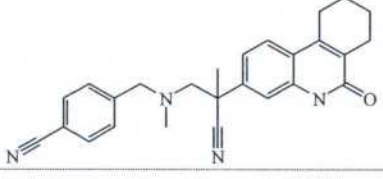
- Uma solução de intermediário 29 (0,00007 mol) em HCl a 3 N (1 mL) e 1,4-dioxano (1 mL) foi agitada a 80°C por 4 horas, foi despejada para dentro de água gelada, foi basificada com K₂CO₃ de 10% e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca (MgSO₄), foi filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi colocado em DCM e éter de dietila. O precipitado foi separado por filtração e foi seco, fornecendo 0,025 g (87%) do composto 19, ponto de fusão: 254°C.

Tabela F-1 lista os compostos que foram preparados de acordo com um dos Exemplos acima.

Tabela F-1

Co. No. 1; Ex. [B1a]	(enantiômero A); Co. No. 2; Ex. [B1]; pf. 245°C

	
(enantiômero B); Co. No. 3; Ex. [B1]; pf. 250°C	Co. No. 4; Ex. [B2]
	
Co. No. 5; Ex. [B3a]; pf. 217°C	(enantiômero A); Co. No. 5a; Ex. [B3]; pf. 226°C
	
(enantiômero B); Co. No. 5b; Ex. [B3]; pf. 222°C	Co. No. 6; Ex. [B4]; pf. 193°C
	
Co. No. 7; Ex. [B5]; pf. 210°C	Co. No. 8; Ex. [B6]; pf. 235°C
	
Co. No. 9; Ex. [B7]; pf. 212°C	Co. No. 10; Ex. [B8]; pf. 186°C
	
Co. No. 11; Ex. [B9]; pf. 209°C	Co. No. 12; Ex. [B10]; pf. 256°C

	
Co. No. 13; Ex. [B11]; pf. 260°C	Co. No. 14; Ex. [B12]; pf. 126°C
	
Co. No. 15; Ex. [B13]; pf. 131°C	Co. No. 16; Ex. [B14]; pf. 80°C
	
Co. No. 17; Ex. [B15]; pf. 169°C	Co. No. 18; Ex. [B16]; pf. 248°C
	
Co. No. 19; Ex. [B17]; pf. 254°C	

Parte Analítica

LCMS

Procedimento Geral de LCMS

- 5 A medição de HPLC foi realizada usando-se uma bomba de Waters 1512 com um detector de conjunto de diodo de Waters (DAD) com um autoamostrador de Gilson 215 e uma coluna como especificada nos métodos respectivos abaixo. Fluxo oriundo da coluna foi separado por um espectrômetro de MS. Ionização foi ou eletrospray ou APCI (ionização química de pressão atmosférica) dependendo do composto.
- 10 Condições de eletrospray típicas usam uma voltagem de agulha capilar de 3,5 kV e a voltagem de cone de 25 V. A temperatura da fonte foi mantida a uma temperatura entre 120-150°C (a temperatura exata foi determinada em uma base de composto por composto).

Condições de APCI típicas usam uma corrente de descarga de corona de 17 μ A, uma voltagem de cone de 25 V, a temperatura de dessolvatação de 350°C e a temperatura da fonte foi mantida a uma temperatura entre 140-160°C (a temperatura exata foi determinada em uma base de composto por composto).

Espectros de massa foram adquiridos por varredura de 100 a 650 ou 1000 quando exigidos, por exemplo, em 1 segundo usando-se a tempo de residência de 0,1 seg. Nitrogênio foi usado como o gás nebulizador.

10 LCMS - Procedimento

Além do procedimento geral: HPLC de fase reversa foi realizada em um Waters Xterra MS 5 μ C18 coluna (4,6 x 100 mm; mais cartucho de proteção) com uma taxa de fluxo de 2 ml/min. As duas fases móveis (fase móvel A: água com bicarbonato de amônio a 10 mM em água ultrapura; fase móvel B: acetonitrila) foram empregados para operar uma condição de gradiente de 95% de A a 95% de B com uma taxa de fluxo de 2 ml/min em 3,5 minutos e foram mantidos por 2 minutos. Tipicamente, volumes de injeção de entre 2 μ l e 7 μ l, inclusive foram usados.

Tabela-2: Dados analíticos - tempo de retenção (R_t em minutos), (MH)⁺ peak.

Co. Nr.	R_t	[$M+H$] ⁺
1	3,65	343
4	3,44	368

C. Exemplos farmacológicos

C.1. Ensaio de proximidade de cintilação *in vitro* (SPA) para atividade inibitória de PARP-1

Compostos da presente invenção foram testados em um ensaio *in vitro* com base na tecnologia de SPA (proprietária para cuidado de saúde GE).

Em princípio, o ensaio conta com a tecnologia de SPA bem estabelecida para a detecção de poli(ADP-ribosil)ação de proteínas alvo biotiniladas, isto é, histonas. Essa ribosilação é induzida usando-se enzima de

PARP-1 ativada por DNA cortado e dinucleotídeo de adenina de [^3H]-nicotinamida ([^3H]-NAD $^+$) como doador de ADP-ribosila.

Histonas (tipo II-A, fornecedor: Sigma) foram biotiniladas usando-se o kit de biotinilação de Amersham e foram armazenadas em alíquotas a -20°C. Uma solução de estoque de 100 mg/ml de SPA poli(vinil tolueno) (PVT) contas (fornecedor: Amersham) foi produzida em PBS. Uma solução de estoque de [^3H]-NAD $^+$ a 61,6 nM foi produzida por adição de [^3H]-NAD $^+$ (0,1 mCi/ml, fornecedor: Perkin Elmer) a tampão de incubação (Tris/HCl a 50 mM, pH 8; DTT a 0,2 mM; MgCl $_2$ a 4 mM). Uma solução de NAD $^+$ a 4 mM (fornecedor: Sigma) foi produzida. Enzima de PARP-1 de ser humano foi obtida a partir de Trevigen. Histonas biotiniladas e contas de PVT-SPA foram misturadas e foram pré-incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Enzima de PARP-1 (concentração foi dependente de lote) foi misturada com the DNA com corte ("nicked DNA") e a mistura foi pré-incubada por 30 minutos a 4°C. Partes iguais dessa solução de histonas/ contas de PVT-SPA e enzima de PARP-1/solução de DNA foram misturadas e 75 μl dessa mistura juntamente com 1 μl do composto em DMSO e 25 μl de [^3H]-NAD $^+$ foram adicionados por cavidade em um micromodelo de 96 cavidades. As concentrações finais na mistura de incubação eram de 2 $\mu\text{g/ml}$ para as histonas biotiniladas, 2 mg/ml para as contas de PVT-SPA, 0,25 $\mu\text{g/ml}$ para o DNA cortado e entre 0.1 - 0,2 $\mu\text{g/ml}$ para a enzima de PARP-1. Depois da incubação da mistura por 20 minutos à temperatura ambiente, a reação foi terminada por adição de 100 μl de NAD $^+$ a 4 mM em água (concentração final 2 mM) e placas foram misturadas. As contas foram sedimentadas por centrifugação (10 min, 800 rpm) e placas foram transferidas para um TopCountNXT $^{\text{TM}}$ (Packard) para contagem por cintilação, valores foram expressos como contagens por minuto (cpm). For cada experiência, controles (contendo enzima de PARP-1 e DMSO sem composto), a incubação em branco (contendo DMSO, mas nenhuma enzima de PARP-1, nenhum DNA ou composto) e amostras (contendo enzima de PARP-1, DNA e composto dissolvido em DMSO) foram realizadas em paralelo. Todos os compostos testados foram dissolvidos e finalmente ulteriormente foram diluídos em DMSO. Uma curva

de dose-resposta foi produzida em que os compostos foram testados a concentrações entre 10^{-5}M e $3 \times 10^{-9}\text{M}$. Em cada teste, o valor em branco foi subtraído de tanto os valores de controle quanto valores de amostra. A amostra de controle representava a atividade de enzima de PARP-1 máxima.

- 5 Para cada amostra, a quantidade de cpm era expressa como uma percentagem do valor de cpm médio dos controles. Quando apropriado, valores de IC_{50} (concentração do fármaco necessário para reduzir a atividade de enzima de PARP-1 a 50% do controle) foram computados usando-se interpolação linear entre os pontos experimentais exatamente acima e abaixo do nível de 50%. Aqui os efeitos dos compostos de teste são expressos como pIC_{50} (o valor de log negativo do valor de IC_{50}). Como um composto de referência, 4-amino-1,8-naftalimida foi incluída para validar o ensaio de SPA. Os compostos testados mostraram atividade inibitória a várias concentrações (vide a Tabela-2).

15 C.2. Ensaio de proximidade de cintilação *in vitro* (SPA) para a atividade inibitória de TANK-2

Compostos da presente invenção foram testados em um ensaio *in vitro* com base na tecnologia de SPA com placas de Ni Flash (96 ou 384 cavidades).

- 20 Em princípio, o ensaio conta com tecnologia de SPA para a detecção de auto-poli(ADP-ribosilação de proteína de TANK-2 usando-se adenina dinucleotídeo de $[^3\text{H}]$ -nicotinamida ($[^3\text{H}]\text{-NAD}^+$) como doador de ADP-ribosila.

- 25 Uma solução de estoque de $[^3\text{H}]\text{-NAD}^+/\text{NAD}$ a 100 nM (0,1 mCi/ml, fornecedor: Perkin Elmer) e NAD a 25 μM (Sigma) foi produzida em tampão de ensaio (Tris/HCl a 60 mM, pH 7,4; DTT a 0,9 mM; MgCl_2 a 6 mM). A enzima de TANK-2 foi produzida como descrita na EP 1238063. 60 μl de tampão de ensaio, juntamente com 1 μl do composto em DMSO, 20 μl de $[^3\text{H}]\text{-NAD}^+/\text{NAD}$ e 20 μl de enzima de TANK-2 (concentração final 8 $\mu\text{g/ml}$) foi
30 adicionada por cavidade em uma placa rápida revestida com Ni de 96 cavidades (Perkin Elmer). Depois de incubação da mistura por 120 minutos a temperatura ambiente, a reação foi terminada por adição de 60 μl de solução

de parada (42,6 mg de NAD em 6 ml de H₂O). As placas foram convertidas com uma seladora de placa e foram colocadas em um TopCountNXT® (Packard) para contagem por cintilação. Valores foram expressos como contagens por minuto (cpm). Para cada experiência, controles (contendo enzima de TANK-2 e DMSO sem composto), a incubação em branco (contendo DMSO, mas nenhuma enzima ou composto de TANK-2) e amostras (contendo enzima de TANK-2 e composto dissolvido em DMSO) foram realizadas em paralelo. Todos os compostos testados foram dissolvidos e finalmente posteriormente foram diluídos em DMSO. No primeiro caso, compostos foram testados a uma concentração de 10⁻⁵ M. Quando os compostos mostraram atividade a 10⁻⁵ M, uma curva de dose-resposta foi produzida em que os compostos foram testados a concentrações entre 10⁻⁵ M e 3 x 10⁻⁸ M. Em cada teste, o valor em branco foi subtraído de tanto os valores de controle quanto valores de amostra. A amostra de controle representava atividade de enzima de TANK-2 máxima. Para cada amostra, a quantidade de cpm era expressa como uma porcentagem do valor de cpm médio dos controles. Quando apropriado, valores de IC₅₀ (concentração do fármaco necessário para reduzir a atividade de enzima de TANK-2 a 50% do controle) foram computados usando-se interpolação linear entre os pontos experimentais exatamente acima e abaixo do nível de 50. Aqui os efeitos dos compostos de teste são expressos como pIC₅₀ (o valor de log negativo do valor de IC₅₀). Como compostos de referência, 3-aminobenzamida e 4-amino-1,8-naftalimida foram incluídos para validar o ensaio de SPA. Aqui o ensaio foi descrito usando-se placas de 96 cavidades. No ensaio usando-se placas de 384 cavidades, as mesmas concentrações finais foram usadas e volumes foram adaptados. Se resultados de placa de 96 cavidades estivessem disponíveis esses resultados foram incorporados na Tabela-2, de outra maneira os resultados do ensaio de placa de 384 cavidades foram mostrados.

Exemplo C.4 Detecção de atividade antiproliferativa

Células de HCT116 de carcinoma de cólon de ser humano obtidas a partir do ATCC foram cultivadas em meio de McCoy's 5A suplementado com L-Glutamina a 2 mM, 50 µg/ml de gentamicina e 10% de soro de be-

zerro fetal inativado quente.

Células PC-3 de câncer de próstata de ser humano obtidas a partir do ATCC foram cultivadas no meio de HAM'S F12 suplementado com Piruvato de sódio a 1 mM, 1,5 g/L de Bicarbonato de sódio, 50 µg/ml de gentamicina, aminoácidos não essenciais e 10% de soro de bezerro fetal.

Reagentes usados no ensaio de Almar Blue

Resazurina foi adquirida a partir de Aldrich (Prod. No. 199303). Ferrocianeto de potássio, ferricianeto de potássio, KH_2PO_4 e K_2HPO_4 foram adquiridos a partir de Sigma (Prod. Nos. P9387, P8131, P5655 e P8281, respectivamente).

Tampão de fosfato de potássio a 0,1 M (PPB) foi produzido como se segue: 2,72 gramas de KH_2PO_4 e 13,86 gramas de K_2HPO_4 foram dissolvidos em 500 ml de milli-Q H_2O , o pH foi ajustado para pH 7,4 e o volume foi trazido para 1 litro com milli-Q H_2O ; o tampão foi esterilizado por filtração e foi armazenado à temperatura ambiente. Solução de estoque de Resazurin (PPB-A) foi preparada fresca por dissolução de 45 mg de resazurina em 15 ml de PBS. Ferricianeto de potássio a 30 mM (PPB-B) foi preparado por dissolução de 0,987 grama de ferricianeto de potássio em 100 ml de PPB. Ferrocianeto de potássio (PPB-C) a 30 mM foi preparado por dissolução de 1,266 grama de ferrocianeto de potássio em 100 ml de PPB.

Mistura de PPB-A, PPB-B e PPB-C foi preparada por misturação de volumes iguais das soluções respectivas. Solução de trabalho de resazurina (aqui chamado de solução de "Alamar Blue") foi preparada por diluição da dita mistura 20x (vol/vol) em PPB e esterilização por filtração; a solução Alamar Blue poderia ser mantida a 4°C por um máximo de 2 semanas.

Procedimento do ensaio de Alamar Blue

Para experiências em placas de 384 cavidades as células foram semeadas a uma densidade de $4,5 \times 10^3$ células/ml em placas de cultura de 384 cavidades Falcon (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica), pretas com fundo claro, em 45 µl de meio de cultura. Células foram deixadas se aderirem a plástico por 24 horas. O composto testado foi pré-diluído (1/50 em meio de cultura) e 5 µl pre-diluted composto foi adicionada às cavidades.

Após a incubação por 4 dias, 10 µl da solução Alamar Blue foram adicionados a cada cavidade e as células foram ulteriormente incubadas por 4 horas (HCT116) ou 24 horas (PC-3) a 37°C. A intensidade de fluorescência foi medida para cada cavidade em uma leitora de placa de fluorescência (Fluorskan, Labsystems, 540 nm excitation e emissão de 590 nm)

A atividade antiproliferativa foi calculada como a percentagem de células viáveis restantes em condições tratadas versus controle (células não tratadas). Dentro de uma experiência, o resultado para cada condição experimental é a média de 3 cavidades em replicata. Quando apropriado, as experiências foram repetidas para estabelecer curvas de concentração-resposta totais. Quando apropriado, valores de IC₅₀ (concentração do fármaco necessário para reduzir crescimento celular a 50% do controle) foram computados usando-se análise de probit para dados classificados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2nd Ed. capítulo 10, Graded Responses, Cambridge Universiti Press, Cambridge 1962). Aqui os efeitos de compostos testados são expressos como pIC₅₀ (o valor de log negativo do valor de IC₅₀) (vide a Tabela 3).

Exemplo C.5 Ensaio de polimerização

O ensaio de polimerização de tubulina é uma adaptação de um ensaio originalmente descrito por Bonne, D. e outros (J. Biol. Chem., 1985, 260:2819-25). O kit de ensaio foi adquirido a partir de Cytoskeleton, Inc. (número do catálogo BK011) e o ensaio foi realizado como descrito pelo fornecedor com as seguintes modificações. O ensaio foi realizado em Proxiplate preto de 384 cavidades (Perkin Elmer) e volumes foram adaptados correspondentemente. As reações foram realizadas em um volume final de 10 µl. Compostos foram adicionados a 25 µl da mistura de reação em placas de PP de 96 cavidades (Corning) em gelo e 10 µl dessa mistura foram distribuídas em duplicatas das Proxiplates de 384 cavidades pré-aquecidas a 37°C em uma leitora de placa Fluoroskan Ascent (Thermo Scientific). Medições de fluorescência foram tomadas a cada minuto por uma hora. A inclinação máxima de cada cavidade foi determinada (regressão linear através de 4 pontos consecutivos) e polimerização foi calculada como uma percentagem de po-

limerização observada na ausência do composto. Compostos foram primeiramente medidos a uma concentração de 20 μ M e então a 5 μ M para aqueles que mostram mais do que 50% de inibição a 20 μ M quando comparados com a polimerização observada na ausência do composto. Resultados são relatados na Tabela F-2 como classificações definidas como: um composto que mostra de 0 a 50% de inibição a 20 μ M é relatado como classificação 1; um composto que mostra mais do que 50% de inibição a 5 μ M é relatado como classificação 3. Compostos de classificação 2 são definidos como composto que mostra mais do que 50% de inibição a 20 μ M e menos do que 50% de inibição a 5 μ M.

Exemplo C.6 Ensaio de Eb1 Comet (rompimento de microtúbulo)

O ensaio de Eb1 Comet conta com a detecção da proteína de Eb1 na extremidade plus de polimerização de microtúbulos (Mimori-Kiyosue, 2000) usando-se imunofluorescência indireta. Rompimento de dinâmicas de microtúbulo através da despolimerização ou estabilização resulta em uma não localização de Eb1 a partir das extremidades de microtúbulo crescentes e isso é visualizado pelo desaparecimento de focos citoplásmico contendo Eb1.

Resumidamente, células de PC3 de câncer de próstata de ser humano obtidas a partir da American Type Culture Collection foram desenvolvidas em placas de 96 cavidades (Greiner, cat. no. 655090) no meio de F12 de HAM como recomendado pelo provedor (ATCC). As células foram tratadas por 1 hora a 37°C com compostos foram dissolvidas em DMSO (0,6% de concentração de DMSO final). O meio de cultura foi então removido por aspiração e as células foram fixadas por adição de metanol frio (-20°C). Depois de uma incubação por 15 minutos a -20°C, as células foram lavadas duas vezes com DPBS (Gibco) contendo 0,5% de Triton X-100. Anticorpo de Eb1 de camundongo (BD Transduction Laboratories, cat. no. 610534) foi adicionado às células (diluição de 1/250 em DPBS contendo 1% de BSA) e incubado de um dia para o outro à temperatura ambiente. O anticorpo foi subsequentemente removido e as células foram lavadas duas vezes com DPBS, 0,5% de Triton X-100. Anticorpo de anticamundongo de ca-

- bra secundário conjugado com corante de fluorescente Alexa 488 (Sondas Moleculares) foi adicionado a uma diluição de 1/500 em DPBS, 1% de BSA e foi incubado por 1 hora a 37°C. As células foram lavadas duas vezes com DPBS, 0,5% de Triton X-100 e então DPBS contendo 0,5% de Triton X-100 e 1/5000 Hoechst 33342 (Sondas Moleculares) foi adicionado. Focalizações de Eb1 com base no microscópio foram realizadas usando-se um IN Cell Analyser 1000 (Amersham Biosciences) usando-se uma objetiva de 20X. Composto dependente de rompimento de microtúbulo foi visualmente determinado pelo desaparecimento nos focos de Eb1. A concentração ativa mais baixa (LAC) foi determinada como uma concentração onde focos de Eb1 estavam ausentes em pelo menos 50% das células tratadas.

Aqui os efeitos de compostos de teste são expressos como pLAC (o valor de log negativo do valor de LAC) (vide a Tabela 3).

Tabela 3

Nº do composto	Ensaio <i>in vitro</i> de SPA PARP-1 pIC50	Ensaio de SPA <i>in vitro</i> TANK-2 pIC50	Ensaio de Classificação de Polimerização de tubulina	Ensaio celular Eb1 pLAC	Ensaio celular HCT116 pIC50
1	7,44	7,85	2		6,45
2	7,33	7,43			<5
3	7,26	7,48			6,80
4	9,03	7,76	2		6,83
5	9,01	7,71	2	7	6,55
5a	7,80	7,40			<5
5b	7,44	7,47			7,01
6	7,27	7,72	3	8	7,24
7	8,38	8,02	3	7,5	7,23
8	7,08	7,28	2		6,81
9	7,20	6,35			6,80
10	6,66	7,23			6,73
11	7,06	7,45			6,81
12	7,34	7,37			6,75
13	7,38	7,37			6,57
14	7,01	7,20			6,98
15	7,48	7,39			6,64
16	6,10	7,42			6,38
17	7,35	7,28	2		6,69
18					<5
19		7,19			6,23

15 D. Exemplo de composição: Comprimidos revestidos com película

Preparação de núcleo de comprimido

Uma mistura de 100 g de um composto da fórmula (I), 570 g de

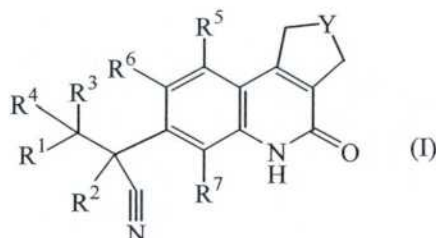
- lactose e 200 g de amido é bem misturada e depois disso é umidificada com uma solução de 5 g de sulfato de dodecila de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona em cerca de 200 ml de água. A mistura de pó úmida é seca e é peneirada novamente. Então são adicionados 100 g de celulose microcristalina e 15 g de óleo vegetal hidrogenado. O conjunto é bem misturado e é comprimido para formar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, cada um compreendendo 10 mg de um composto da fórmula (I).

Revestimento

- A uma solução de 10 g de metil celulose em 75 ml de etanol desnaturado é adicionada uma solução de 5 g de etil celulose em 150 ml de diclorometano. Então são adicionados 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol e 10 g de polietileno glicol são fundidos e são dissolvidos em 75 ml de diclorometano. A última solução é adicionada à primeira e então são adicionados 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 ml de suspensão de cor concentrada e o conjunto é homogeneizado. Os núcleos são revestidos com a mistura assim obtida em um aparelho de revestimento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I),



incluindo uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo;

5 na qual

Y é CH₂ ou CH₂-CH₂;

R¹ é arila ou Het;

em que arila é fenila ou naftalenila;

em que Het é tienila, pirrolila, pirrolinila, oxazolila, tiazolila, imi-
 10 dazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila,
 tiadiazolila, furanila, piperidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piperazini-
 la, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, indolinila, benzoti-
 enila, indazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiazoli-
 la, benzotriazolila, benzoxazinila, cromanila, purinila, quinolinila, cinolinila,
 15 ftalazinila, quinazolinila, quinoxazolinila, naftiridinila ou pteridinila;

dois átomos de carbono sobre arila ou Het podem ser ligados
 por pontes (isto é, formação de uma porção bi- ou tricíclica) com um radical
 bivalente selecionado de

- | | | |
|----|--|-----------|
| | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-1), |
| 20 | -CH ₂ -O-CH ₂ -O- | (a-2), |
| | -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-3), |
| | -O-CH ₂ -CH ₂ -NR ⁸ - | (a-4), |
| | -O-CR ⁸ ₂ -O- | (a-5), |
| | -O-CH ₂ -CH ₂ - | (a-6), |
| 25 | -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ - | (a-7), |
| | -(CH ₂) ₃ - | (a-8), ou |
| | -(CH ₂) ₄ - | (a-9); |

cada arila, Het, arila ligada por pontes ou Het ligado por pontes pode estar substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, amino, carbonilóxi, hidroxicarbonila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₆ cicloalquila, C₃₋₆ cicloalquilamino, metiletilamino, aminoC₃₋₆ cicloalquila, haloC₁₋₆ alquila, tri-haloC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, C₂₋₆ alquenilcarbonila, C₃₋₆ alquinila, oxima₆ alquiloxima, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidróxiC₁₋₆ alquila, hidróxiC₂₋₆ alquenila, hidróxiC₂₋₆ alquinila, cianoC₁₋₆ alquila, cianoC₂₋₆ alquenila, amino-carbonilC₁₋₆ alquila, alquilsulfonil₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₂₋₆ alquenila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₂₋₆ alquinila, -PO(OC₁₋₆ alquil)₂, -B(OH)₂, -S-CH₃, SF₅, C₁₋₆ alquilsulfonila, -NR⁸R⁹, -C₁₋₆ alquilNR⁸R⁹, -OR⁸, -C₁₋₆ alquilOR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinilC₁₋₆ alquila, piperazinilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆ alquila, morfonilC₁₋₆ alquila, piperidinila, piperazinila, C₁₋₆ alquilpiperazinila, morfolinila, fenila, tienila, pirazolila, pirrolila, pirrolidinila, piridinila, pirimidinila, oxadiazolila, imidazolila, imidazolilC₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alquilimidazolilC₂₋₆ alquinila, cianopiridinila, fenilC₁₋₆ alquila, fenilC₂₋₆ alquenila, morfonilC₁₋₆ alquila, pirazolila ou oxadiazolila; C₁₋₆ alquiloxfenila, tri-haloC₁₋₆ alquilfenila, metilpirazolila, halopirimidinila ou dimetilaminopirrolidinila; ou

20 R¹ é um radical da fórmula

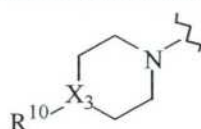


em que X₁ é CH₂, NH ou N-CH₃;

em que X₂ é CH₂, C=O, O, NH ou N-CH₃;

em que R¹⁰ é fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila, em que cada fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆ alquila, amino, poli-haloC₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alquilóxi; ou

25 R¹ é um radical da fórmula



(b-2),

em que X₃ é CH ou N;

R² é metila, etila, propila ou C₃₋₆ cicloalquila;

cada R^3 e R^4 é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, etila, propila, hidróxi, trifluorometila, metilóxi; ou

R^3 e R^4 são tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar um anel de ciclopropila ou um radical da
5 formula $C(=O)$;

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquilóxi, ciano, C_{1-6} alquila, $-OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$;

R^7 é hidrogênio, metila ou flúor;

10 cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, carbonila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, diidróxi C_{1-6} alquila, ciano C_{1-6} alquila, tri-halo C_{1-6} alquila, fenil C_{1-6} alquila, (di C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonila, morfonil C_{1-6} alquila, morfonilcarbonila, piperazinil C_{1-6}
15 alquila, C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquila, piperidinil C_{1-6} alquila, tiomorfonil C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquilmetila, piridinila, pirimidinila, fenila, halofenila, oxanil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquilcarbonilamino C_{1-6} alquila;

uma forma de N-óxido dos mesmos, um sal de adição farmacêuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Y é CH_2-CH_2 ; arila é fenila; Het é piridinila, pirimidinila, benzimidazolila ou indazolila; cada arila ou Het pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxycarbonila, $-C_{1-6}$ alquil NR^8R^9 ou $-OR^8$; X_1 é CH_2 ou $N-CH_3$; X_2 é CH_2 , $C=O$ ou O ; R^{10} é fenila que pode estar substituída com ciano; R^2 é metila; R^3 e R^4 são hidrogênio; R^5 e R^6 são hidrogênio; R^7 é hidrogênio; e cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila ou tri-halo C_{1-6} alquila.
25

30 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

Y é CH_2-CH_2 ; R^1 é fenila, piridinila ou pirimidinila; cada fenila, pi-

ridinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, ciano ou C₁₋₆ alquilóxi; X₁ é CH₂; X₂ é O; R¹⁰ é fenila substituída com ciano; R² é metila; R³ e R⁴ são hidrogênio; R⁵ e R⁶ são hidrogênio; e R⁷ é hidrogênio.

- 5 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos seguintes compostos:

	(Enantiômero B)

um sal de adição farmacêuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

- 10 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para o uso como um remédio.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e como um ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

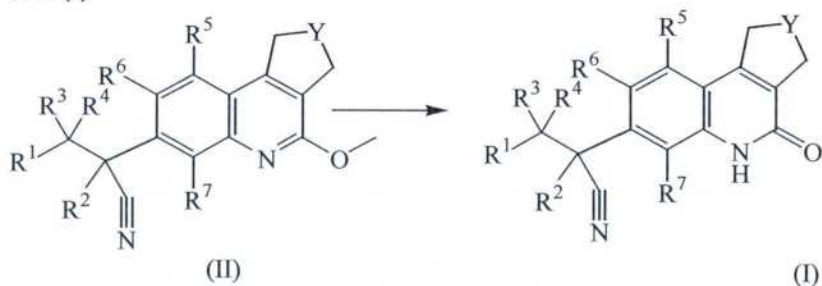
- 15 7. Processo de preparação de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o veículo farmacêuticamente aceitável e um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, são intimamente misturados.

8. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por polimerização de tubulina ou PARP.

5 9. Combinação de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de ser com um outro agente anticâncer.

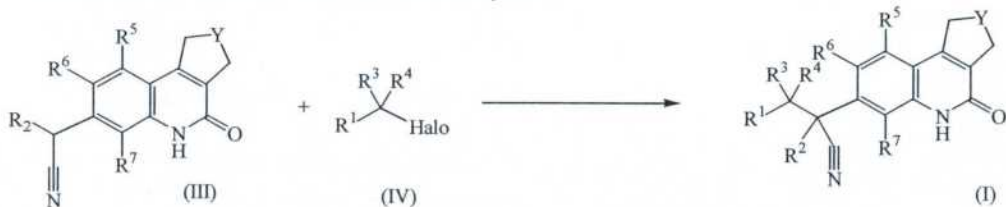
10. Processo para a preparação de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

10 a) reação de um intermediário da fórmula (II) com um reagente apropriado em um solvente de reação inerte com a formação de um composto da fórmula (I)



com as variáveis como definidas nas reivindicação 1;

15 b) adição de um excesso de uma base a um intermediário da fórmula (III) na presença de um intermediário da fórmula (IV), em que Halo é cloro ou bromo, em um solvente adequado

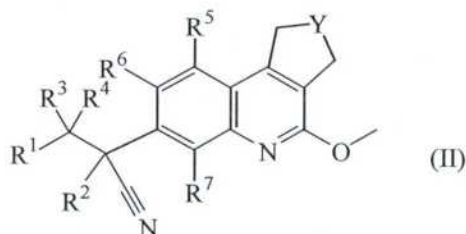


com as variáveis como definidas na reivindicação 1;

20 ou, se desejado, conversão dos compostos da fórmula (I) em cada uma das outras seguintes transformações conhecidas na técnica, e além disso, se desejado, conversão dos compostos da fórmula (I), em um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável pelo tratamento com um ácido, ou em um sal de adição de base farmacologicamente aceitável por tratamento com uma base, ou de modo inverso, conversão da dita forma de sal de adi-

ção de ácido na base livre por tratamento com álcali, ou conversão do sal de adição de base no ácido livre por tratamento com ácido; e, se desejado, preparação das formas estereoquimicamente isoméricas ou suas formas de N-óxido.

- 5 11. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (II)



incluindo uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo;
na qual

Y é CH₂ ou CH₂-CH₂;

- 10 R¹ é arila ou Het;

em que arila é fenila ou naftalenila;

- em que Het é tienila, pirrolila, pirrolinila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, furanila, piperidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piperazinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, indolinila, benzotienila, indazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiazolila, benzotriazolila, cromanila, purinila, quinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinoxalinila, quinoxazolinila, naftiridinila ou pteridinila;

- 20 dois átomos de carbono em arila ou Het podem ser ligados por pontes (isto é, formação de uma porção bi- ou tricíclica) com um radical bivalente selecionado de

- | | |
|--|--------|
| -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-1), |
| -CH ₂ -O-CH ₂ -O- | (a-2), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-3), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -NR ⁸ - | (a-4), |
| -O-CR ⁸ ₂ -O- | (a-5), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ - | (a-6), |
| -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ - | (a-7), |

-(CH₂)₃- (a-8), ou

-(CH₂)₄- (a-9);

- cada arila, Het, arila ligada por pontes ou Het ligado por pontes pode estar substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada
- 5 um independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, amino-óxi, hidroxi-carbonila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₆ cicloalquila, C₃₋₆ cicloalquilamino, metiletilamino, aminoC₃₋₆ cicloalquila, haloC₁₋₆ alquila, tri-haloC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquiloxycarbonila, C₂₋₆ alquenil-carbonila, C₃₋₆ alquinila, oxima, C₁₋₆ alquiloxima, amidoxima, -C≡C-CH₂O-
- 10 CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidróxiC₁₋₆ alquila, hidróxiC₂₋₆ alque-nila, hidróxiC₂₋₆ alquinila, cianoC₁₋₆ alquila, cianoC₂₋₆ alquenila, aminocarbo-nilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₂₋₆ alquenila, C₁₋₆ alquilsulfonilC₂₋₆ alquinila, -PO(OC₁₋₆ alquila)₂, -B(OH)₂, -S-CH₃, SF₅, C₁₋₆ alquilsulfonila, -NR⁸R⁹, -C₁₋₆ alquil-NR⁸R⁹, -OR⁸, -
- 15 C₁₋₆ alquilOR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinilC₁₋₆ alquila, piperazinilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆ alquila, morfonilC₁₋₆ alquila, piperidinila, piperazinila, C₁₋₆ alquilpiperazinila, morfolinila, fenila, tienila, pirazolila, pirrolila, pirrolidinila, piridinila, pirimidinila, oxadiazolila, imidazolila, imidazolilC₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alquil-imidazolilC₂₋₆ alquinila, cianopiridinila, fenilC₁₋₆ alquila, fenilC₂₋₆ alqueni-
- 20 la, morfonilC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquiloxifenila, tri-haloC₁₋₆ alquilfenila, metilpirazo-lila, halopirimidinila ou dimetilaminopirrolidinila; ou

R¹ é um radical da fórmula

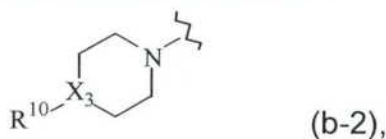


em que X₁ é CH₂, NH ou N-CH₃;

em que X₂ é CH₂, C=O, O, NH ou N-CH₃;

- 25 em que R¹⁰ é fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila, em que cada fenila, piridinila, piridazinila ou pirimidinila pode estar substituída com um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado de halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆ alquila, amino, poli-haloC₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alquilóxi; ou

R¹ é um radical da fórmula



em que X_3 é CH ou N;

R^2 é metila, etila, propila ou C_{3-6} cicloalquila;

5 cada R^3 e R^4 é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, etila, propila, hidróxi, trifluorometila, metilóxi; ou R^3 e R^4 são tomados juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar um anel de ciclopropila ou um radical da formula $C(=O)$;

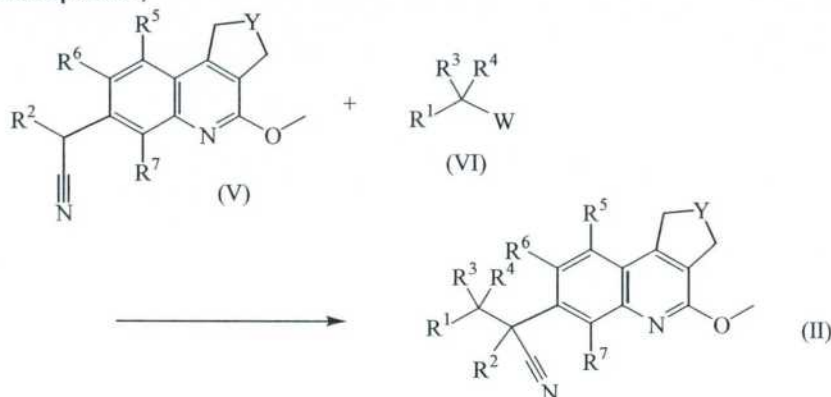
cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquilóxi, ciano, C_{1-6} alquila, $-OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$;

10 R^7 é hidrogênio, metila ou flúor;

cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, carbonila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, diidróxi C_{1-6} alquila, ciano C_{1-6} alquila, tri-halo C_{1-6} alquila, fenil C_{1-6} alquila, (di C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonila, morfonil C_{1-6} alquila, morfonilcarbonila, piperazinil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquila, piperidinil C_{1-6} alquila, tiomorfonil C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquilmetila, piridinila, pirimidinila, fenila, halofenila, oxanil C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilsulfonil C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquilcarbonilamino C_{1-6} alquila;

20 uma forma de N-óxido dos mesmos, um sal de adição farmacêuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

12. Processo para a preparação de um composto, como definido na reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que adiciona 2-metil-2-propanol, sal de potássio a um intermediário da fórmula (V) na presença de um intermediário da fórmula (VI), em que W é um grupo de saída, em um
25 solvente adequado,



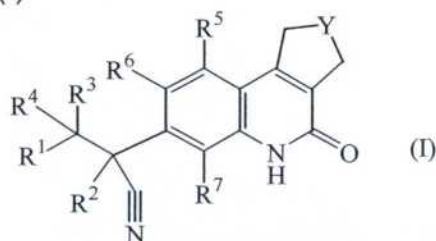
com as variáveis como definidas na reivindicação 1.

13. Invenção, em qualquer forma de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada ou
- 5 ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: "TETRA-HIDROFENANTRIDINONAS E TETRA-HIDROCI-CLOPENTAQUINOLINONAS COMO INIBIDORES DE POLIMERI-
ZAÇÃO DE TUBULINA E PARP, SEUS USOS, PROCESSOS DE PREPA-
5 RAÇÃO, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS
COMPREENDE, BEM COMO PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I), seu
uso como inibidores de polimerização de tubulina e seu uso como inibidores
10 de PARP bem como composições farmacêuticas compreendendo os ditos
compostos da fórmula (I)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e Y têm os significados definidos.