



(11) Número de Publicação: PT 841337 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D491/056 A A61K031/435 B

C07D319/24 B A61K031/335 B

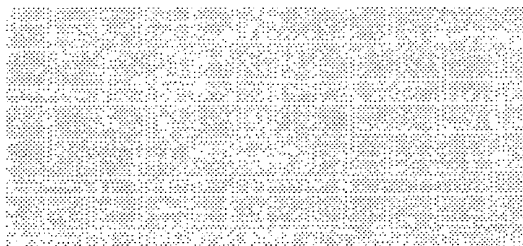
C07D491/147 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.11.06	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER 22, RUE GARNIER, F-92200 NEUILLY-SUR-SEINE FR
(30) Prioridade: 1996.11.08 FR 9613653	
(43) Data de publicação do pedido: 1998.05.13	(72) Inventor(es): ALAIN PIERRE GHANEM ATASSI PIERRE RENARD GÉRARD COUDERT DANIEL-HENRI CAIGNARD FR FR FR FR FR
(45) Data e BPI da concessão: 2001.09.05	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS 7,12-DIOXA-BENZO[A]ANTRACÊNICOS SUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) Resumo:



Campo das Cebolas - 1100 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

REF.: 00/CLR/CB/01499/23608



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒ MOD. UTI. ☐ MOD. IND. ☐ DES. IND. ☐ TOP. SEMIC. ☐					CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 841.337 (11) DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)					
REQUERENTE (71) ADIR ET COMPAGNIE, francesa, industrial, com sede em 1 rue Carle (NOME E MORADA) Hébert, 92415 Courbevoie Cédex, França CÓDIGO POSTAL ____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) COUDERT, GÉRARD; KHATIB, SIHAM; MOREAU, PASCALE; CAIGNARD, DANIEL-HENRI; RENARD, PIERRE; ATASSI, GHANEM e PIERRE, ALAIN					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA (para interpretação do resumo)		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPÍGRAFE (54) "DERIVADOS 7,12-DIOXA-BENZO[a]ANTRACÊNICOS SUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARA ÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"					
RESUMO (max. 150 palavras) (57)					
A invenção diz respeito a compostos de fórmula geral (I): (I)					

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
 Telef.: 01 888 51 51 / 2 / 3
 Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV. ☐	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º Objectos ☐		N.º Desenhos ☐			
N.º ☐ (11)		DATA DO PEDIDO ☐ / ☐ / ☐ (22)			

RESUMO (continuação) (57)

na qual os símbolos R^1 , R^2 , X e Y têm os significados definidos na memória descritiva, aos seus isómeros geométricos e/ou ópticos e aos seus de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem interessantes propriedades farmacológicas. Têm uma excelente citotoxicidade *in vitro* não somente sobre linhas leucémicas mas igualmente sobre linhas de tumores sólidos e têm igualmente uma acção sobre o ciclo celular e são activos *in vivo*, sobre um modelo leucémico. Estas propriedades permitem a sua utilização em terapêutica como agentes antitumor.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Descrição

“Derivados 7,12-dioxa-benzo[a]antracénicos substituídos, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que os contêm”

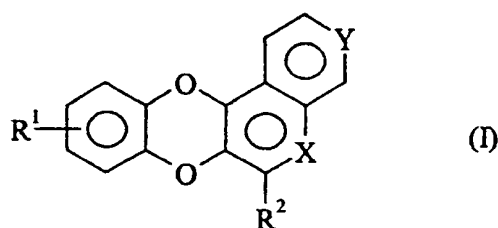
A presente invenção diz respeito a novos derivados 7,12-dioxa-benzo[a]antracénicos substituídos, ao processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm. Os compostos de acordo com a presente invenção encontram uma utilização terapêutica interessante graças à sua actividade antitumor.

Na literatura, descreveu-se o composto 7,12-dioxa-9,10-dicloro-benzo[a]antraceno (Biochem. Pharmacol., 1990, 40 (4), pp. 737-741), que interacciona com o receptor Ah (hidrocarboneto Aromático) da placenta humana. No entanto, não foi indicada qualquer actividade terapêutica para este derivado. De igual modo, o composto 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno encontra-se descrito em Cancer Lett., 1987, 34(2), pp. 129-137. Finalmente, o documento WO 90/08142 reivindica derivados substituídos de dibenzo-p-dioxinas e descreve a sua propriedade antiestrogénica e J. Pharm. Sciences, 1974, 63(8), pp. 1314-1316 descreve a síntese de derivados da benzoxazinoquinolina que possuem propriedades antitumor.

Os compostos de acordo com a presente invenção encontram a sua originalidade simultaneamente na sua estrutura e na sua utilização como agentes antitumor.

Mais especificamente, a presente invenção diz respeito aos compostos de fórmula geral (I):

ZSS



na qual:

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral O-R, na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada (eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo)

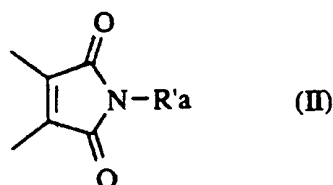
o símbolo R^2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, formilo, CF_3SO_3 , ciano, alcóxicarbonilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, arilóxicarbonilo, NR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilaminoalquilo (C_1-C_6) (sendo cada parte alquilo constituída por uma cadeia que comporta entre 1 e 6 átomos de carbono, linear ou ramificada, igual ou diferente independentemente uma da outra) e

o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou um grupo de fórmula geral BNR^aR^b na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou metileno, os símbolos R^a e R^b têm, respectivamente, os mesmos significados que os símbolos R^a e R^b ou R^a representa um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada substituído por pelo menos um grupo hidroxi,

o símbolo X representa um átomo de azoto (eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral R^c alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada), ou um grupo de fórmula geral $C-R^3$ na qual o símbolo R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um

grupo alcóxicarbonilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, ou um grupo de fórmula geral $BNR''aR''b$ na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou um grupo metileno e os símbolos $R''a$ e $R''b$ têm os significados definidos antes,

ou os símbolos R^2 e X, quando o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$, com o átomo de carbono que os comporta formam em conjunto um anel de fórmula geral (II):



na qual o símbolo $R'a$ tem os significados definidos antes,

o símbolo Y representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral $C-R^4$ na qual o símbolo R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $O-R''$ na qual o símbolo R'' representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada (eventualmente substituído por um grupo hidroxil), um grupo arilo ou heteroarilo,

entendendo-se que quando o símbolo X representa um átomo de azoto e o símbolo Y representa um grupo CH , ou quando o símbolo X representa um grupo CH e o símbolo Y representa um átomo de azoto ou quando os símbolos X e Y representam simultaneamente um grupo CH então os símbolos R^1 e R^2 não podem representar simultaneamente um átomo de hidrogénio,

entendendo-se que o termo arilo designa um grupo fenilo ou naftilo eventualmente substituído de maneira igual ou diferente por um ou mais átomos de halogénio ou

288

grupos alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou tri-halogenometilo,

e o termo heteroarilo designa um grupo aromático mono ou bicíclico que contém 1 ou 2 heteroátomos escolhidos de entre O, S, N eventualmente substituído de maneira idêntica ou diferente por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou tri-halogenometilo,

os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

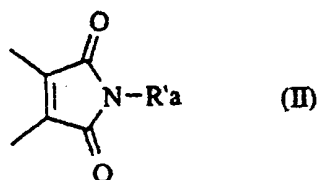
De entre os ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, pode-se citar a título não limitativo os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano-sulfónico, canfórico, etc...

De entre as bases aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, pode-se citar a título não limitativo o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, a trietilamina, a terc.-butilamina, etc...

Mais particularmente, a presente invenção diz respeito:

- aos compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R^2 representa um grupo de fórmula geral NR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte alquilo idêntica ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada,

- ou aos compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R^2 ou X, quando X consiste num grupo de fórmula geral $C-R^3$, representa um grupo de fórmula geral $BNR''aR''b$ na qual o símbolo B tem os significados definidos antes, e os símbolos $R''a$ e $R''b$ que correspondem respectivamente ao símbolos $R'a$ e $R'b$ têm os significados definidos antes,
- ou aos compostos de fórmula geral (I) tais que os símbolos R^2 e X, quando o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$, formam em conjunto com o átomo de carbono que os suporta um anel de fórmula geral (II):



na qual o símbolo $R'a$ tem os significados definidos antes, e mais particularmente aos compostos de fórmula geral (I) tais que os símbolos R^2 e X, quando o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$ formam em conjunto com o átomo de carbono que os suporta um anel de fórmula geral (II) na qual o símbolo $R'a$ representa um grupo dimetilaminoetilo.

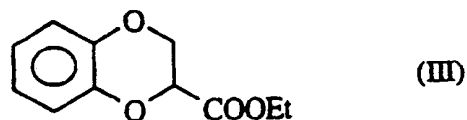
A presente invenção diz mais especificamente respeito ao composto de fórmula geral (I) que é o N2-(7,12-dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato.

A presente invenção abrange igualmente um processo para preparação dos compostos de fórmula geral (I), caracterizado pelo facto de se utilizar como produto de partida:

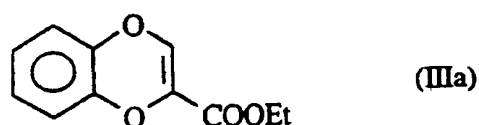
- para os compostos em que o símbolo X representa um átomo de azoto ou um grupo

258

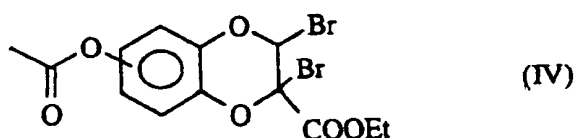
CH, o composto de fórmula geral (III):



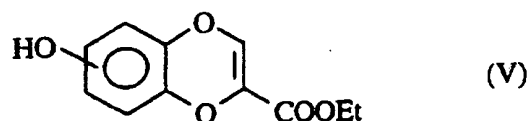
que é - ou dibromado e depois tratado com ácido metacloroperbenzóico e submetido a acção do iodeto de potássio para se obter um composto de fórmula geral (IIIa):



- ou acilado de acordo com uma reacção de Friedel Crafts, dibromado e depois tratado com ácido metacloroperbenzóico, para se obter um composto de fórmula geral (IV):

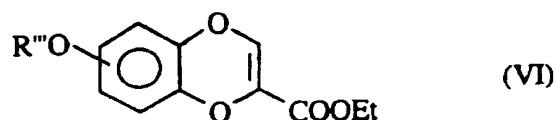


que, submetido a acção de iodeto de sódio, e depois uma base tal como etilato de sódio, permite obter um composto de fórmula geral (V):

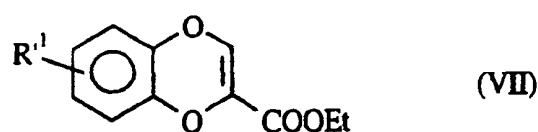


com o qual se condensa os electrófilos de fórmula geral R'''-Halogéneo, na qual o símbolo R''' representa um grupo alquilo (C₁-C₆) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter um composto de fórmula geral (VI):

ZSS

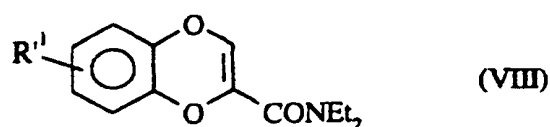


na qual o símbolo R''' tem os significados definidos antes,
formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (IIIa) e (VI) ou composto de
fórmula geral (VII):

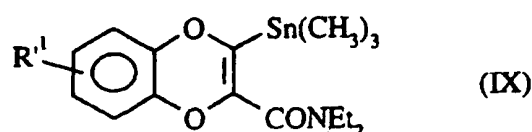


na qual o símbolo R'^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo,

com o qual se condensa, após saponificação com hidróxido de sódio aquoso por exemplo, a dietilamina na presença de um agente de acoplamento tal como a 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida, para se obter um composto de fórmula geral (VIII):



na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,
que se submete à acção de uma base forte e depois ao cloreto de trimetil-estanho,
para se obter um composto de fórmula geral (IX):

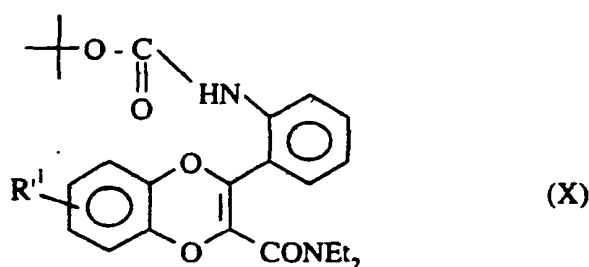


na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

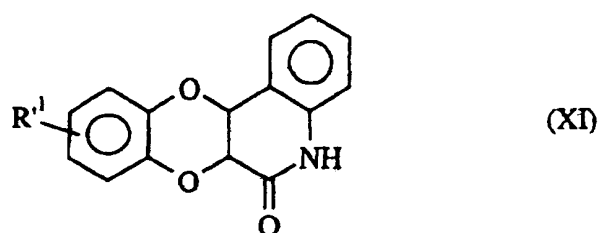
ZSS

com o qual se condensa, na presença de iodeto de cobre e de um complexo de metal de transição como o paládio:

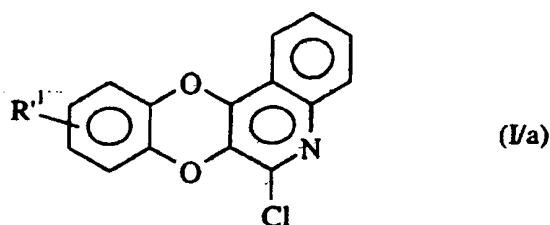
- ou a N-terc.-butoxicarbonil-2-iodoanilina, para se obter o composto de fórmula geral (X):



na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes,
que conduz, após hidrólise ácida, ao composto de fórmula geral (XI):



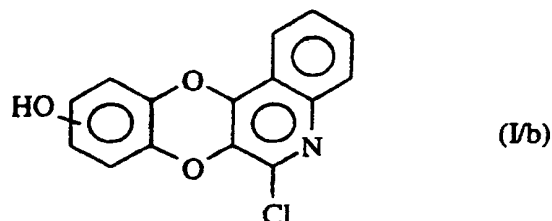
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes,
com o qual se faz reagir $POCl_3$, para se obter o composto de fórmula geral (I/a), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



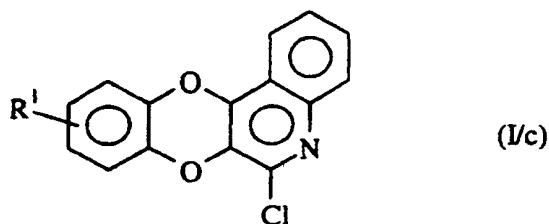
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes,
que se submete, no caso em que o símbolo R^1 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6)
de cadeia linear ou ramificada a um agente de desalquilação tal como o tribrometo

258

de boro por exemplo, para se obter o composto de fórmula geral (I/b), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

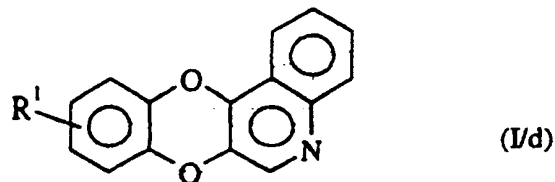


formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (I/a) e (I/b) o composto de fórmula geral (I/c), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



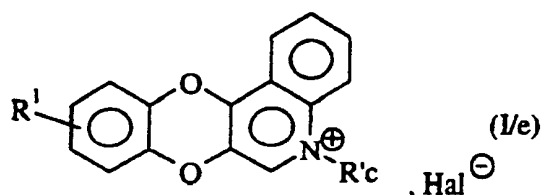
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes na fórmula geral (I), composto de fórmula geral (I/c):

* que se submete à acção de um agente redutor tal como o zinco, para se obter um composto de fórmula geral (I/d), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



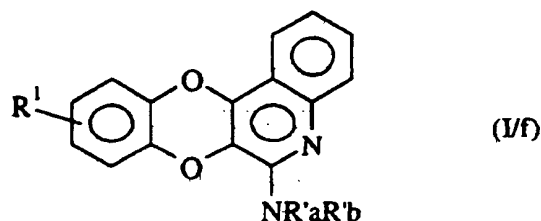
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes, com o qual se efectua uma N-alquilação por acção de um agente de alquilação tal como o iodeto de metilo para se obter um composto de fórmula geral (I/e), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

ZSS



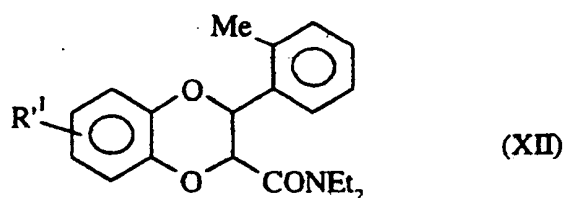
na qual o símbolo $R'c$ representa um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada e o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo,

* ou, com o qual se condensa as diaminas de fórmula geral $HNR'aR'b$ na qual o símbolo $R'a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo $R'b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, para se obter um composto de fórmula geral (I/f), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R' , $R'a$ e $R'b$ têm os significados definidos antes,

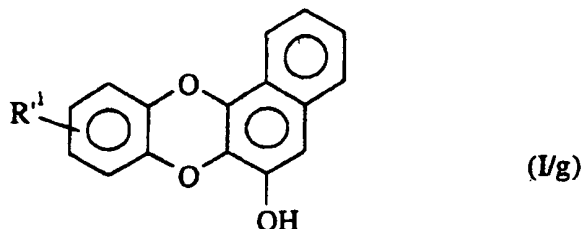
- ou o 2-iodotolueno para se obter o composto de fórmula geral (XII):



na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

258

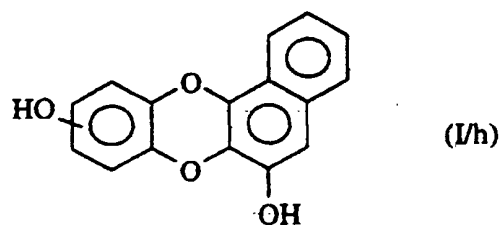
que conduz, após a acção de uma base forte tal o diisopropilamideto de lítio ao composto de fórmula geral (I/g), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



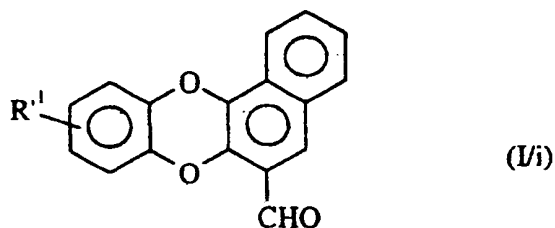
na qual o símbolo R^{11} tem os significados definidos antes,

composto de fórmula geral (I/g) que se submete:

* no caso em que o símbolo R^{11} representa um grupo alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada a um agente de desalquilação tal como o tribrometo de boro, por exemplo, para se obter um composto de fórmula geral (I/h), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

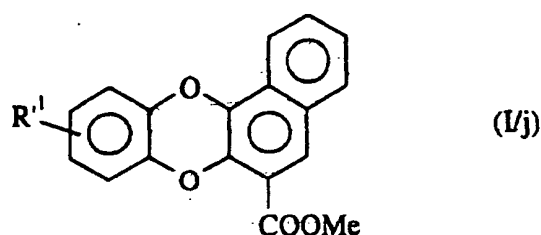


* ou a acção sucessiva do anidrido trifluorometano-sulfónico, de um cianeto na presença de um complexo de metal de transição tal como o paládio, de um agente redutor tal como hidreto de diisobutil-alumínio, para se obter o composto de fórmula geral (I/i), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

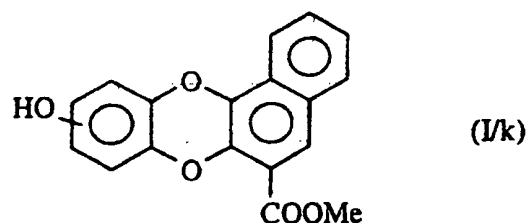


288

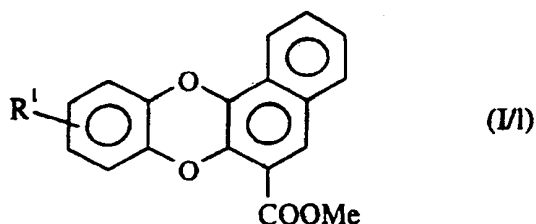
na qual o símbolo R^{11} tem os significados definidos antes, que se oxida no éster metílico por acção de um agente oxidante tal como o óxido de manganês na presença de metanol, para se obter o composto de fórmula geral (I/j), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual o símbolo R^{11} tem os significados definidos antes, com o qual se faz reagir, no caso em que o símbolo R^{11} representa um grupo alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, um agente de desalquilação tal como o tribometo de boro, para se obter um composto de fórmula geral (I/k), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

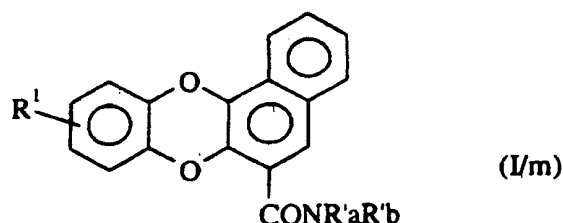


formando os compostos de fórmulas gerais (I/j) e (I/k) o composto de fórmula geral (I/l), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



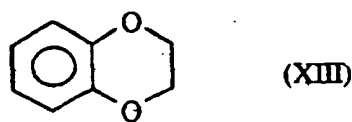
ZSS

na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes na fórmula geral (I), com o qual se condensa as diaminas de fórmula geral HNR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, (sendo cada parte de alquilo igual ou diferente) e o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, para se obter um composto de fórmula geral (I/m), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R^1 , R^a e R^b têm os significados definidos antes, entendendo-se que os compostos de fórmula geral (I/m) podem ser obtidos a partir do composto de fórmula geral (I/k) submetido aos electrófilos de fórmula geral $R^{1'}\text{-Halogénio}$ na qual o símbolo $R^{1'}$ tem os significados definidos antes, em meio básico,

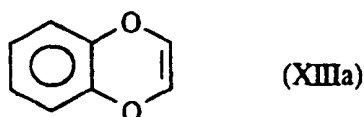
- para os compostos em que o símbolo X não representa um átomo de azoto, o composto de fórmula geral (XIII):



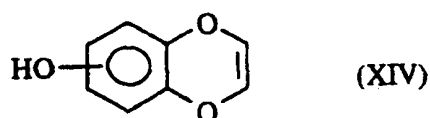
que é:

- ou dibromado e depois tratado com o ácido metacloroperbenzóico e submetido à acção do iodeto de potássio para se obter o composto de fórmula geral (XIIIa):

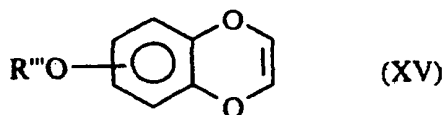
258



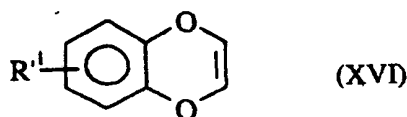
- ou acilado de acordo com uma reacção de Friedel Crafts, dibromado, tratado com ácido metacloroperbenzóico, submetido à acção de iodeto de sódio e depois uma base para se obter o composto de fórmula geral (XIV):



com o qual se condensa os electrófilos de fórmula geral R'''-Halogéneo na qual o símbolo R''' representa um grupo alquilo (C₁-C₆) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter um composto de fórmula geral (XV):

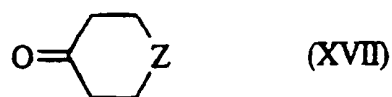


na qual o símbolo R''' tem os significados definidos antes, formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (XIIIa) e (XV) o composto de fórmula geral (XVI):



na qual o símbolo R'¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi (C₁-C₆) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, com o qual se condensa, após acção de uma base forte tal como o butil-lítio, por exemplo, os electrófilos de fórmula geral (XVII):

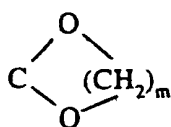
258



na qual o símbolo Z representa um grupo NCOOEt ou um grupo de fórmula geral

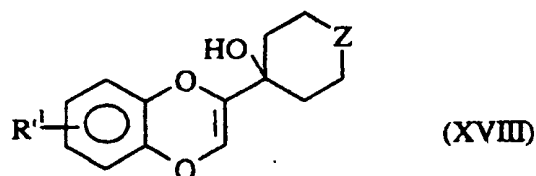


na qual o símbolo R^5 e R^6 representam, cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogénio ou formam um conjunto um anel de fórmula geral

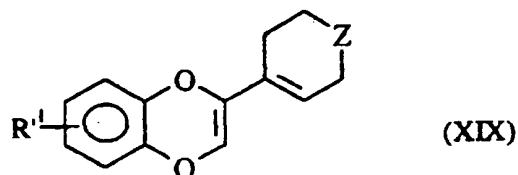


na qual o símbolo m representa o número 2 ou 3,

para se obter um composto de fórmula geral (XVIII):

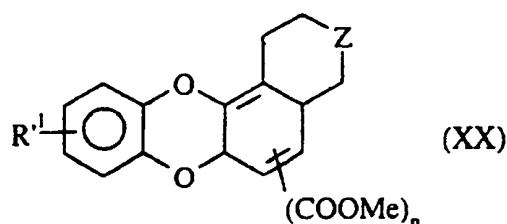


na qual os símbolos R^1 e Z têm os significados definidos antes, que se desidrata na presença de cloreto de mesilo por exemplo, para se obter o composto de fórmula geral (XIX):



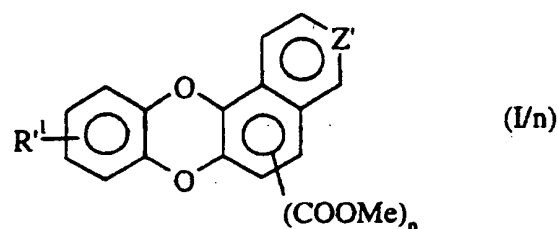
na qual os símbolos R^1 e Z têm os significados definidos antes, com o qual se condensa o acetileno dicarboxilato de metilo ou o propiolato de metilo para se obter o composto de fórmula geral (XX):

ZS



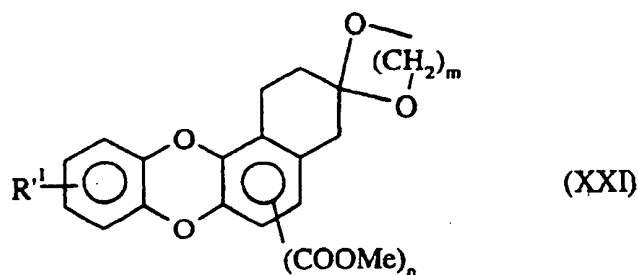
na qual os símbolos R'^1 e Z têm os significados definidos antes e o símbolo n representa o número 1 ou 2, que se submete à acção de um agente oxidante tal como o ortocloranilo ou a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para se obter

- o composto de fórmula geral (I/n), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R'^1 e n têm os significados definidos antes e o símbolo Z' representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral $C-R^7$ na qual o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $O-(CH_2)_m-OH$ na qual o símbolo m representa o número 2 ou 3,

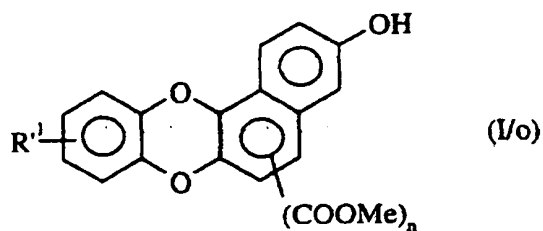
- ou o composto de fórmula geral (XXI):



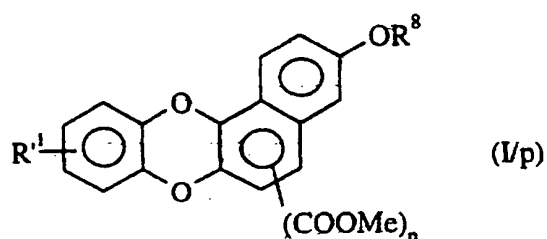
na qual os símbolos R'^1 , n e m têm os significados definidos antes, que se submete sucessivamente ao desbloqueio do acetal em meio ácido, à formação de um éter

258

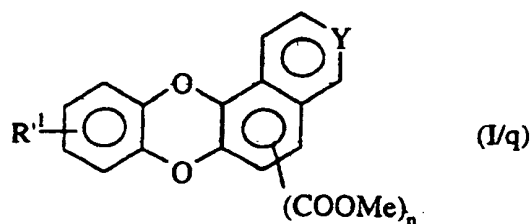
sililado, à oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona e ao desbloqueio do éter sililado com um agente fluorado, para se obter o composto de fórmula geral (I/o), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R^1 e n têm os significados definidos antes, com o qual se condensa diversos electrófilos de fórmula geral R^8 -Halogéneo na qual o símbolo R^8 representa um grupo alquilo (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter os compostos de fórmula geral (I/p), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



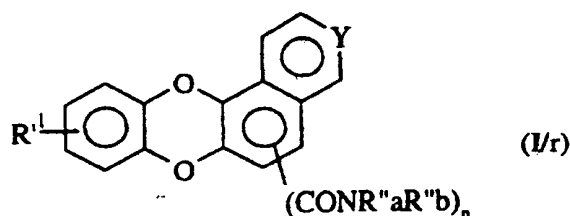
na qual os símbolos R^1 , n e R^8 têm os significados definidos antes, formando os compostos de fórmulas gerais (I/n), (I/o) e (I/p) o conjunto dos compostos de fórmula geral (I/q), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



ZS

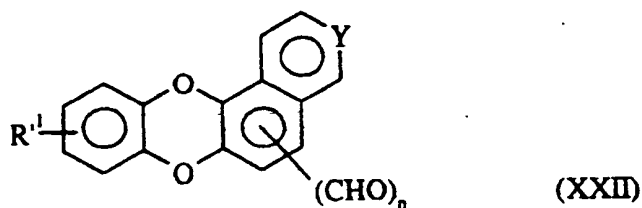
na qual os símbolos R'^1 e n têm os significados definidos antes e o símbolo Y tem os significados definidos antes na fórmula geral (I), composto de fórmula geral (I/q) com o qual:

* quando o símbolo n representa o número 1 ou 2, se condensa as diaminas de fórmula geral $HNR''aR''b$ na qual o símbolo $R''a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada (sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra) ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, substituído por pelo menos um grupo hidroxí, e o símbolo $R''b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada para se obter os compostos de fórmula geral (I/r), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



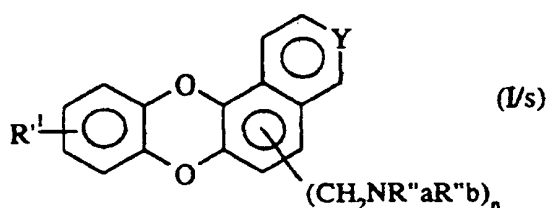
na qual os símbolos R'^1 , $R''a$, $R''b$, n e Y têm os significados definidos antes,

* ou, quando o símbolo n representa o número 1 ou 2, que se submete a condições redutoras para se obter o álcool correspondente que se submete a uma oxidação no aldeído na presença de óxido de manganês para se obter um composto de fórmula geral (XXII):



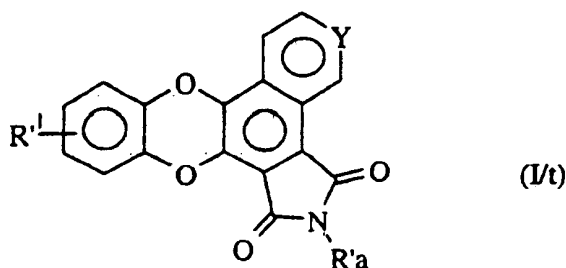
258

na qual os símbolos R'^1 , Y e n têm os significados definidos antes, que se condensa, na presença de cloreto de zinco e de cianoboro-hidreto de sódio, com as diaminas de fórmula geral $HNR''aR''b$ na qual o símbolo $R''a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, substituído por pelo menos um grupo hidroxí, e o símbolo $R''b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada para se obter os compostos de fórmula geral (I/s), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R'^1 , $R''a$, $R''b$, Y e n têm os significados definidos antes,

* ou quando o símbolo n representa o número 2 aos compostos de fórmula geral (I/t), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R'^1 , $R'a$ e Y têm os significados definidos antes,

formando os compostos de fórmula geral (I/a-t) o conjunto dos compostos de acordo com a presente invenção, que se purificam, neste último caso, de acordo com uma técnica clássica de purificação, que podem, se assim se desejar, ser separados nos

258

seus diferentes isómeros ópticos ou geométricos ou salificados com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos iniciais utilizados no processo descrito anteriormente são comerciais ou facilmente acessíveis ao perito da especialidade de acordo com processos bem conhecidos na literatura como por exemplo os descritos por J. Koo, S. Avakian, G. J. Martin, J. Am. Chem. Soc., 77, 1955, p. 5373.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem interessantes propriedades farmacológicas. Apresentam uma excelente citotoxicidade *in vitro* não somente sobre linhas leucémicas mas igualmente sobre linhas de tumores sólidos, e têm igualmente uma acção sobre o ciclo celular e são activos *in vivo*, sobre um modelo leucémico. Estas propriedades permitem a sua utilização em terapêutica como agentes antitumor.

A presente invenção tem igualmente por objecto as composições farmacêuticas que contêm os compostos de fórmula geral (I), os seus isómeros ópticos ou um dos seus sais de adição com uma base ou com um ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, sozinhos ou em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos.

De entre as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, cita-se mais particularmente as que são convenientes para a administração por via oral, parentérica, nasal, rectal, perlingual, ocular ou respiratória e em especial os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, os saquinhos, os pacotinhos, as gélulas, os trociscos, as pastilhas, os supositórios, os cremes, as pomadas, os geles dérmicos, as preparações injectáveis ou bebíveis, os aerossóis, as gotas oculares ou nasais.

ZS

A posologia útil varia consoante a idade ou o peso do paciente, a via de administração, a natureza da indicação terapêutica e dos tratamentos eventualmente associados e encontra-se compreendida entre 0,1 e 400 mg por dia, em uma ou mais administrações.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção e não a limitam de modo algum. Os produtos iniciais são conhecidos ou preparados a partir de modos operatórios conhecidos.

EXEMPLO 1 : 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno

Estádio A : Ácido benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico

Leva-se a refluxo 1 mmole de benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo em 25 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 8 %. Após arrefecimento, adiciona-se lentamente uma solução de ácido clorídrico 3N até à precipitação do ácido benxodioxínico. Após filtração, recristaliza-se o sólido em benzeno.

Ponto de fusão : 178-180 °C

Estádio B : Benzo[1,4]-dioxina-2-dietil-carboxamida

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 15,4 mmoles de dietilamina, 15,4 mmoles de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida e 15,4 mmoles de hidroxi-benzotriazol a uma solução de 14,04 mmoles de ácido benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico em 25 ml de DMF à temperatura de 0°C. Leva-se a mistura à temperatura ambiente e deixa-se sob agitação durante 18 horas. Após evaporação da DMF, lava-se o resíduo com água e depois extrai-se com acetato de etilo. Seca-se em seguida a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se a amida mediante cromatografia sobre sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo).

ZS

Estádio C : 3-Trimetilestanil-benzo[1,4]dioxina-2-dietilcarboxamida

À temperatura de -78°C , sob atmosfera inerte, adiciona-se 17,4 mmoles de diisopropilamideto de lítio a 8,58 mmoles de benzo[1,4]dioxina-2-dietilcarboxamida em solução em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após 2 horas e 30 minutos de reacção, adiciona-se gota a gota 21,4 mmoles de cloreto de trimetil-estanho dissolvidas numa quantidade mínima de tetra-hidrofurano. Hidrolisa-se a mistura reaccional após 3 horas e depois extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sob sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o derivado estânico mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica tratada com trietilamina.

Ponto de fusão : $63-65^{\circ}\text{C}$

Estádio D : 3-[2-(t-Butiloxicarbonil-amino)-fenil]-benzo[1,4]dioxina-2-dietilcarboxamida

Sob atmosfera inerte, dissolve-se 3,93 mmoles de 3-trimetilestanil-benzo[1,4]dioxina-2-dietilcarboxamida e 3,94 mmoles de N-t-butoxicarbonil-2-iodoanilina em 25 ml de 1,4-dioxano. Leva-se a mistura reaccional a refluxo após adição de 5 % de paládio tetraquis (trifenilfosfina) e 5 % de iodeto cuproso. Evapora-se o solvente sob vazio e extrai-se o resíduo com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e depois concentra-se sob vazio. Purifica-se a amida mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo).

Ponto de fusão : $147-149^{\circ}\text{C}$

Estádio E : [5-H]-7,12-Dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-ona

258

A 1,2 mmoles de 3-[2-(t-butiloxicarbonil-amino)-fenil]-benzo[1,4]dioxina-2-dietil-carboximida em 25 ml de 1,4-dioxano adiciona-se 25 ml de ácido clorídrico 6N. Aquece-se a mistura à temperatura de 70°C durante 8 horas. Reduz-se o volume de dioxano de metade sob vazio antes de filtrar a mistura. Lava-se o sólido com água e depois seca-se sob vazio na presença de pentóxido de fósforo.

Ponto de fusão : > 300 °C

Estádio F : 6 Cloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo de oxiclreto de fósforo durante 6 horas a [5H]-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-ona. Evapora-se em seguida o solvente (oxiclreto de fósforo) sob vazio e cromatografa-se a mistura bruta mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo).

Ponto de fusão : 136-138 °C

Estádio G : 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno

Sob atmosfera inerte, leva-se à temperatura de 50°C em 5 ml de ácido acético durante 8 horas 1 mmole de 6-cloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno e 8 mmoles de zinco em pó. Após arrefecimento, dilui-se a mistura reaccional em metanol e depois filtra-se sobre celite. Concentra-se o resíduo sob vazio e depois lava-se com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturado, após o que se extrai com clorofórmio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Cromatografa-se a mistura bruta mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : acetato de etilo/éter de petróleo).

Ponto de fusão : 127-129 °C

258

EXEMPLO 2 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina

Sob atmosfera inerte, leva-se o 6-cloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno (composto do exemplo 1 – Estádio F) a refluxo de N,N-dimetiletano-1,2-diamina durante 2 horas. Evapora-se a diamina em excesso sob vazio e cromatografa-se o bruto residual mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica tratado com trietilamina (eluente : acetato de etilo/metanol).

EXEMPLO 3 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato

Adiciona-se uma solução de éter saturada com vapor de ácido clorídrico à N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (composto do exemplo 2) dissolvida na quantidade mínima de diclorometano. Filtra-se o cloridrato correspondente obtido quantitativamente, lava-se com éter e depois seca-se sob vazio.

Ponto de fusão : 280-282 °C

EXEMPLO 4 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dietiletano-1,2-diamina, cloridrato

Obtém-se a diamina de acordo com o processo do exemplo 2 com a N,N-dietiletano-1,2-diamina e um tempo de reacção de 3 horas e obtém-se o cloridrato de acordo com o processo do exemplo 3.

Ponto de fusão : 256-258 °C

EXEMPLO 5 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetilpropano-1,2-diamina, cloridrato

ZSS

Obtém-se a diamina de acordo com o processo do exemplo 2 com a N,N-dimetil-propano-1,2-diamina e o cloridrato de acordo com o exemplo 3.

Ponto de fusão : 238-240 °C

EXEMPLO 6 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dietil-propano-1,2-diamina, cloridrato

Obtém-se a diamina de acordo com o processo do exemplo 2 com a N,N-dietil-propano-1,2-diamina com um tempo de reacção de 3 horas e o cloridrato de acordo com o processo do exemplo 3.

Ponto de fusão : 220-222 °C

EXEMPLO 7 : 10-Metoxi-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Estádio A : 6-Acetil-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo

Adiciona-se 12,5 g de tricloreto de alumínio a uma mistura de 4,27 de cloreto de acetilo e 7,5 g de benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo em 150 ml de sulfureto de carbono à temperatura de 0°C. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 14 horas. Após hidrólise ácida com 50 ml de ácido clorídrico (2N) e extracção da fase aquosa com diclorometano, lava-se a fase orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e depois seca-se sobre sulfato de magnésio. Acila-se o produto mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 123-125 °C

Estádio B : 6-Acetil-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxano-2-carboxilato de etilo

Sob atmosfera inerte, à temperatura de 0°C, adiciona-se gota a gota, durante 30 minutos, 1,1 ml de bromo elementar em solução em 5 ml de tetracloreto de carbono a 5 g de 6-acetil-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo paricalmente

ZSS

solubilizada em 50 ml de tetracloreto de carbono. Decorridas 4 horas, concentra-se o meio reaccional sob vazio. Purifica-se o derivado dibromado mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 8/2).

Óleo

Estádio C : 6-Acetoxi-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxano-2-carboxilato de etilo

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo de diclorometano 4 g de 6-acetil-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxano-2-carboxilato de etilo na presença de 5,6 g de ácido metacloroperbenzóico durante 72 horas. Elimina-se o ácido clorobenzóico formado mediante filtração e lava-se o filtrado com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Cromatografa-se a mistura bruta mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 58-60 °C

Estádio D : 6-Acetoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo

Sob atmosfera inerte, mistura-se 6 g de 6-acetoxi-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxano-2-carboxilato de etilo em solução em 100 ml de acetona com 7,75 g de iodeto de potássio e agita-se durante 6 horas. Após evaporação da acetona sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo em éter e depois lava-se com uma solução de tiosulfato de sódio a 20% até à descoloração da mistura. Seca-se em seguida a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e depois concentra-se sob vazio. Purifica-se o composto mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

288

Ponto de fusão : 86-88 °C

Estádio E : 6-Hidroxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo

Sob atmosfera inerte, agita-se durante 18 horas 5 g de 6-acetoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo em solução em 75 ml de etanol e 3 ml de etanolato de sódio (1M). Neutraliza-se em seguida o meio reaccional com Dowez (X-8 forma ácida), depois filtra-se e concentra-se sob vazio. Purifica-se bruto residual mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 179-181 °C

Estádio F : 6-Metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo

Sob atmosfera inerte, agita-se à temperatura de 0°C 2,4 g de 6-hidroxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo e 540 mg de hidreto de sódio em 25 ml de dimetilformamida. Decorridos 40 minutos, adiciona-se gota a gota 0,84 ml de iodometano e depois agita-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente sob vazio, dilui-se o resíduo em acetato de etilo e depois lava-se com água. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e depois concentra-se sob vazio. Purifica-se o éter metílico mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 98-100 °C

Obtém-se o composto do exemplo 7 retomando os estádios A, B, C, D, E, F e G do exemplo 1 a partir do 6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão : 132-134 °C

EXEMPLO 8 : 10-Benziloxi-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

ZSS

Utiliza-se o mesmo processo que para o exemplo 7 mas substituindo no estágio F o iodeto de metilo pelo cloreto de benzilo.

EXEMPLO 9 : N2-(10-metoxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina

Obtém-se o composto do exemplo 9 retomando os estádio A, B, C, D, E e F do exemplo 7 e depois os estádios A, B, C, D, E, e F do exemplo 1 a partir do 6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo e o estágio H (exemplo 2).

Ponto de fusão : 148-150 °C

EXEMPLO 10 : N2-(10-hidroxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato

Estádio A : 10-Metoxi-6-cloro-5-aza-7,12-benzo[a]antraceno

Procede-se tal como para os estádios A, B, C, D, E e F do exemplo 7 e depois A, B, C, D, E e F do exemplo 1 tomando como substrato de partida o 6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo

Ponto de fusão : 194-196 °C

Estádio B : 10-Hidroxi-6-cloro-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno

Sob atmosfera inerte e à temperatura de 0°C, adiciona-se, gota a gota, 1,22 ml de tribrometo de boro a 80 mg de 10-metoxi-7,12-dioxa-6-cloro-5-aza-benzo[a]antraceno em solução em 3 ml de diclorometano. Decorridas 2 horas, hidrolisa-se a mistura reaccional com uma solução saturada de carbonato de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o composto desmetilado mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : > 300 °C

728

Estádio C : N2-(10-hidroxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antracen-6-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato

Procede-se como para o exemplo 2 para se obter a diamina a partir do 10-hidroxi-6-cloro-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno e obtém-se o cloridrato correspondente procedendo tal como no exemplo 3.

Ponto de fusão : 273-275 °C

EXEMPLO 11 : 6-Hidroxi-10-metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Estádio A : 3-Trimetilestanil-6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-dietil-carboxamida

Procede-se como para os estádios A, B, C, D, E e F do exemplo 7 e depois os estádios A, B e C do exemplo 1 a partir do 6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão : 58-60 °C

Estádio B : 3-(2-Tolil)-6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-dietil-carboxamida

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo de 1,4-dioxano 500 mg de 3-trimetilestanil-6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-dietil-carboxamida e 0,2 ml de iodotolueno na presença de 122 mg de paládio tetraquis e 22 mg de iodeto cuproso durante 3 horas. Evapora-se em seguida o dioxano sob vazio e lava-se o resíduo com água e depois extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o produto de acoplamento mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : tolueno/acetato de etilo : 95/5).

Ponto de fusão : 60-62 °C

Estádio C : 6-Hidroxi-10-metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

258

Sob atmosfera inerte, adiciona-se, gota a gota 1,42 ml de diisopropilamido de lítio a 0,95 mmol de 3-(2-tolil)-6-metoxi-benzo[1,4]dioxina-2-dietilcarboxamida em solução em 7 ml de THF à temperatura de -78°C. Mantém-se a mistura reaccional a essa temperatura durante 2 a 3 horas. Leva-se a temperatura a -10°C antes da hidrólise ácida (HCl a 10%). Extrai-se a fase aquosa com diclorometano e depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o produto ciclizado por cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : tolueno/acetato de etilo : 95/5).

Ponto de fusão : 183-185 °C

Microanálise elementar :

	C %	H %	O %
calculada	72,85	4,32	22,83
encontrada	72,57	4,61	22,86

EXEMPLO 12 : 6,10-Di-hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Sob atmosfera inerte, adiciona-se, gota a gota, 0,1 ml de tribrometo de boro a 90 mg de 6-hidroxi-10-metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno em solução em 3 ml de diclorometano à temperatura de 0°C. Decorridas 4 horas, hidrolisa-se a mistura. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o composto bis-hidroxilado mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo).

Ponto de fusão : 219-221 °C

EXEMPLO 13 : 10-Hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-6-(2-dimetilamino-etil)-carboxamida, cloridrato

Estádio A : 6-Isopropiloxibenzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo

ZSS

Procede-se do mesmo modo que para os estádios A, B, C, D, E e F do exemplo 7 com iodeto de isopropilo em vez de iodeto de metilo.

Estádio B : 3-Trimetilestanil-6-isopropiloxi-benzo[1,4]-dioxina-2-dietil-carboxamida

Procede-se tal como para os estádios A, B e C do exemplo 1 a partir do 6-isopropiloxi-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo.

Estádio C : 6-Hidroxi-10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Procede-se tal como para os estádios B e C do exemplo 11.

Estádio D : Éster 10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-trifluorometano-sulfónico

Sob atmosfera inerte, adiciona-se gota a gota, à temperatura de 0°C, 0,1 ml de piridina e depois 0,45 ml de anidrido trifílico a 6-hidroxi-10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno em solução em 10 ml de diclorometano. Decorrida 1 hora, hidrolisa-se a mistura reaccional com uma solução de cloreto de amónio saturada. Procede-se a uma extracção com diclorometano, depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Realiza-se a purificação mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 9/1).

Ponto de fusão : 98-100 °C

Estádio E : 6-Ciano-10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Sob atmosfera inerte, adiciona-se sucessivamente 27 mg de cianeto de zinco e 420 mg de paládio-tetraquis ao derivado trifílico em solução em 3 ml de DMF. Aquece-se em seguida a mistura reaccional à temperatura de 80°C durante 30 minutos. Após evaporação da DMF sob pressão reduzida, lava-se o resíduo com

ZS

uma solução de carbonato de sódio saturada e depois extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Proceda-se a uma purificação mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 95/5).

Ponto de fusão : 133-135 °C

Estádio F : 10-Isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-carbaldeído

Sob atmosfera inerte, adiciona-se, gota a gota, 0,8 ml de hidreto de diisobutilalumínio a 170 mg de 6-ciano-10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno em solução em 5 ml de tolueno à temperatura ambiente. Decorridos 15 minutos, hidrolisa-se a mistura reaccional com uma solução de ácido clorídrico a 5 %. Extrai-se a fase aquosa com diclorometano, depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o aldeído mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 95/5).

Ponto de fusão : 140-142 °C

Estádio G : Éster 10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-carboxi-metílico

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 84 mg de cianeto de sódio, 597 mg de óxido de manganês e 82 mg de ácido acético glacial a 1410 mg de 10-isopropiloxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-carbaldeído em solução em 5 ml de metanol anidro. Leva-se a mistura reaccional à temperatura de 40°C durante 6 horas antes de se filtrar. Lava-se o filtrado com água e depois extrai-se com diclorometano. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o éster metílico mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 9/1).

258

Ponto de fusão : 128-130 °C

Estádio H : Éster 10-hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-carboximetílico

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 0,04 ml de tribrometo de boro a 50 mg do éter isopropílico (estádio G) em solução em 2 ml de diclorometano à temperatura de -10°C. Decorridos 15 minutos, hidrolisa-se a mistura reaccional. Extrai-se a fase aquosa com diclorometano, seca-se depois sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o composto hidroxilado mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 168-170 °C

Estádio I : 10-Hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-(2-dimetilamino-etil)-
-carboxamida, cloridrato

Procede-se tal como para os exemplos 2 e 3.

Ponto de fusão : decomposição a partir de 130 °C

EXEMPLO 14 : 10-Metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-(2-dimetilaminoetil)-
-carboxamida, cloridrato

Estádio A : 10-Metoxi-6-hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno

Procede-se tal como para o exemplo 11.

Ponto de fusão : 183-185 °C

Estádio B : Éster 10-metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-carboximetílico

Procede-se de acordo com os estádios D, E, F e G do exemplo 13.

Ponto de fusão : 108-110 °C

Estádio C : 10-Metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antracen-6-(2-dimetilaminoetil)-
-carboxamida, cloridrato

Procede-se de acordo com os exemplos 2 e 3.

ZSS

Ponto de fusão : 213-215 °C

EXEMPLO 15 : 7,12-dioxa-benzo[a]antracen-5-(2-dimetilamino-etil)-carboxamida

Estádio A : Benzo[1,4]dioxina

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 57,9 g de N-bromo-succinimida e 30 mg de aza-iso-butironitrilo a uma solução de 20 g de 1,4-benzodioxano em 300 ml de tetracloreto de carbono. Leva-se a mistura reaccional a refluxo, por meio de uma lâmpada, durante 6 horas. Elimina-se a succinimida formada mediante filtração e concentra-se o filtrado sob vazio. Dissolve-se o produto obtido em 250 ml de acetona e agita-se durante 2 horas na presença de 108 g de iodeto de sódio. Após evaporação do solvente, solubiliza-se o resíduo verde numa mistura de água/éter, lava-se em seguida a fase orgânica com uma solução de tiosulfato de sódio a 20% e seca-se sobre sulfato de magnésio. Purifica-se a benzodioxina mediante cromatografia sobre gel de sílica.

Estádio B : 2-(1-Hidroxi-ciclo-hexan-1-il)-benzo[1,4]dioxina

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 16,79 ml de uma solução de n-butil-lítio 1,6M em hexano a uma solução de 3 g de 1,4-benzodioxina em 50 ml de THF anidro à temperatura de -78°C. Decorrida 1 hora, adiciona-se, gota a gota, 30 mmoles de ciclo-hexanona. Mantém-se a temperatura igual a -78°C durante 3 horas e 30 minutos. Após hidrólise e neutralização do meio reaccional com uma solução de ácido clorídrico a 10%, extrai-se a fase aquosa com éter, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o álcool mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo) sob a forma de um óleo.

ZSS

Estádio C : 2-(Ciclo-hexan-1-il)-benzo[1,4]dioxina

Sob atmosfera inerte, adiciona-se lentamente 14 ml de trietilamina e 3,85 ml de cloreto de mesilo a uma solução de 10 ml de 2-(1-hidroxi-ciclo-hexan-1-il)-benzo[1,4]dioxina em 75 ml de diclorometano à temperatura de 0°C. Leva-se a mistura a refluxo após 15 minutos durante 1 hora e meia. Após hidrólise, realiza-se uma extracção com diclorometano, depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o dieno mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3) sob a forma de um óleo.

Estádio D : 1,2,3,4,4a,6a-Hexa-hidro-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-carboxilato de metilo

Num tubo fechado, agita-se durante 22 horas e 30 minutos à temperatura de 70°C 500 mg de 2-(ciclo-hexen-1-il)-benzo[1,4]dioxina e 1,4 ml de propiolato de metilo. Separa-se os regioisómeros mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 98/2).

Ponto de fusão : 72-74 °C

Estádio E : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-carboxilato de metilo

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo durante 6 horas na presença de 986 mg de DDQ, 370 mg de 1,2,3,4,4a,6a-hexa-hidro-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-carboxilato de metilo em solução em 10 ml de tolueno. Após arrefecimento, lava-se a mistura reaccional com uma solução de soda a 8 %. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e depois concentra-se sob vazio. Realiza-se a purificação mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 95/5).

ZSS

Ponto de fusão : 144-146 °C

Estádio F : 7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-5-(2-dimetilamino-etil)-carboxamida

Procede-se tal como para o exemplo 2.

Ponto de fusão : 198-200 °C

EXEMPLO 16 : 7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-6-(2-dimetilamino-etil)-carboxamida

Procede-se tal como para o exemplo 15 mas escolhendo o outro regioisómero no estágio D.

Ponto de fusão : 139-141 °C

EXEMPLO 17 : N2-(7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Estádio A : 7,2-Dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se de acordo com os estádios A, B, C, D e E do exemplo 15 mas utilizando o acetileno-dicarboxilato de metilo em vez do propiolato de metilo no estágio D.

Ponto de fusão : 182-184 °C

Estádio B : N2-(7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetil-etilenodiamina

Sob atmosfera inerte, leva-se à temperatura de 100°C 600 mg de 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo em 10 ml de N,N-dimetiletilenodiamina durante 24 horas. Purifica-se o composto obtido mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : acetato de etilo/metanol : 85/15).

Ponto de fusão : 186-188 °C

258

Estádio C : N2-(7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetil-etil-nodiamina, cloridrato

Procede-se tal como no exemplo 3.

Ponto de fusão : 208-210 °C

EXEMPLO 18 : N2-(7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Estádio A : 1,2,4,4a,6a-Penta-hidro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-3-carboxilato de etilo-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se de acordo com os estádios A, B, C e D do exemplo 15 mas substituindo a ciclo-hexanona pela N-carbetoxi-piperidin-4-ona no estágio B e o propiolato de metilo pelo acetileno-dicarboxilato de metilo no estágio D.

Estádio B : 1,2,4-Tri-hidro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-3-carboxilato de etilo-5,6-dicarboxilato de metilo

Sob atmosfera inerte, dissolve-se 1,5 g de 1,2,4,4a,6a-penta-hidro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-3-carboxilato de etilo-5,5-dicarboxilato de metilo em 25 ml de tolueno. Leva-se a solução à temperatura de 35°C após adição de 1,196 g de orto-cloranilo durante 48 horas. Após arrefecimento, lava-se a mistura reaccional com uma solução de soda a 8 %. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e depois concentra-se sob vazio. Efectua-se a purificação mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 6/4).

Ponto de fusão : 153-155 °C

Estádio C : 7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo 1 g de 1,2,4-tri-hidro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-3-carboxilato de etilo-5,6-dicarboxilato de metilo em 25 ml

ZSS

de tolueno na presença de 1,574 g de orto-cloranilo durante 48 horas. Procede-se em seguida tal como para o estágio B.

Ponto de fusão : 160-162 °C

Estádio D : N2-(7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetil-etilenodiamina, cloridrato

Procede-se tal como para os estádios B e C do exemplo 17.

Ponto de fusão : 278-280 °C

EXEMPLO 19 : N2-[7,12-Dioxa-3-(2-hidroxi-etoxi)-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido]-N1,N1-dimetil-etilenodiamina, cloridrato

Estádio A : 7,12-Dioxa-3-(2-hidroxi-etoxi)-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se tal como para os estádios A, B, C, D e E do exemplo 15 mas substituindo a ciclo-hexanona pela 1,4-ciclo-hexano-diona monoetileno-acetal no estágio B e o propiolato de metilo pelo acetileno dicarboxilato de metilo no estágio D.

Ponto de fusão : 182-184 °C

Estádio B : N2-[7,12-Dioxa-3-(2-hidroxi-etoxi)-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido]-N1,N1-dimetil-etilenodiamina, cloridrato

Procede-se tal como para os estádios B e C do exemplo 17.

Ponto de fusão : 298-300 °C

EXEMPLO 20 : N2-(7,12-Dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetil-etilenodiamina, cloridrato

Estádio A : 1,2,4-Tri-hidro-7,12-dioxa-3-(etilenoacetal)-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

258

Procede-se tal como para o estágio A do exemplo 19.

Ponto de fusão : 144-146 °C

Estádio B : 1,2,4-Tri-hidro-7,12-dioxa-3-oxo-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato
de metilo

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo de acetona 1 g de acetal na presença de 609 mg de éster paratolueno-sulfônico. Decorridas 72 horas, evapora-se o solvente sob vazio e lava-se a mistura reaccional com água e depois extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se a cetona mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 6/4).

Ponto de fusão : 190-192 °C

Estádio C : 1,2-Di-hidro-7,12-dioxa-3-(terc.-butildimetilsililéter)-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Sob atmosfera inerte, adiciona-se gota a gota, sucessivamente, 1 ml de diisopropilamideto de lítio e 0,3 ml de tetrametiletenodiamina a 500 mg de cetona (estádio B) solubilizada em 10 ml de tetra-hidrofurano e 0,5 ml de hexametilfosforamida à temperatura de -78°C. Mantém-se a mistura à temperatura de -78°C durante 2 horas antes da adição de 415 mg de cloreto de dimetil-terc.-butilsilano dissolvido na quantidade mínima de tetra-hidrofurano. Decorridas 3 horas, leva-se a mistura reaccional até -10°C e depois evapora-se os produtos voláteis sob pressão reduzida. Purifica-se o éter sililado mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica tratado com trietilamina (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo 9/1).

Ponto de fusão : 98-100 °C

758

Estádio D : 7,12-Dioxa-3-(*terc.-butildimetilsililéter*)-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se tal como para o estágio E do exemplo 15.

Ponto de fusão : 68-70 °C

Estádio E : 3-Hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Sob atmosfera inerte, dissolve-se 450 mg de éter sililado (estádio D) em tetra-hidrofurano antes da adição, à temperatura ambiente, de 1,9 ml de fluoreto de tetra-*terc.*-butilamónio. Decorridos 30 minutos, lava-se a mistura reaccional com água. Extrai-se a fase aquosa com diclorometano, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o composto hidroxilado mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 5/5).

Ponto de fusão : 198-200 °C

Estádio F : N2-(7,12-Dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Procede-se tal como para os estádios B e C do exemplo 17.

Ponto de fusão : 298-300 °C

EXEMPLO 21 : N2-(7,12-Dioxa-3-metoxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Estádio A : 3-Hidroxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se tal como para os estádios A, B, C, D e E do exemplo 20.

Estádio B : 3-Metoxi-7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5,6-dicarboxilato de metilo

Procede-se tal como no estágio F do exemplo 7.

Ponto de fusão : 170-172 °C

ZSS

Estádio C : N2-(7,12-Dioxa-3-metoxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Procede-se tal como para os estádios B e C do exemplo 17.

Ponto de fusão : 258-260 °C

EXEMPLO 22 : N2-(7,12-Dioxa-3-benziloxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato

Procede-se tal como para o exemplo 21 mas substituindo o estádio F do exemplo 7 pelo processo do exemplo 8.

EXEMPLO 23 : 7,12-Dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-(2-dimetilamino-etil)-carboxamida, cloridrato

Procede-se tal como para o exemplo 20.

Ponto de fusão : decomposição à temperatura de 160 °C

EXEMPLO 24 : 7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-6-(1,3-di-hidroxi-3-metilpropil)-carboxamida

Estádio A : 7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-6-carboxilato de metilo

Procede-se tal como para o exemplo 15 até ao estádio E mas escolhendo o outro regioisómero no estádio D.

Estádio B : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-6-(1,3-di-hidroxi-3-metilpropil)-carboxamida

Sob atmosfera inerte, leva-se a refluxo 70 mg de 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-6-carboxilato de metilo dissolvido em 3 ml de tetra-hidrofurano na presença de 251 mg de 2-metil-2-amino-propano-1,3-diol, durante 76 horas. Purifica-se o composto mediante cromatografia sobre gel de sílica neutralizado com trietilamina (eluente : acetato de etileno/metanol : 9/1).

258

Ponto de fusão : 136-138 °C

EXEMPLO 25 : 7,12-Dioxa-benzo[a]antraceno-5-(2-dimetilamino-etil)-
-metilamina, cloridrato

Estádio A : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-carboxilato de metilo

Procede-se tal como para o estádios A, B, C, D, E e F do exemplo 15.

Estádio B : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-il-metanol

Sob atmosfera inerte, agita-se à temperatura ambiente durante 45 minutos 72 mg de hidreto de lítio-alumínio e 170 mg do composto do estádio A dissolvido em 5 ml de tetra-hidrofurano. Hidrolisa-se então a mistura reaccional e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vazio. Purifica-se o composto mediante cromatografia intermitente sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 7/3).

Ponto de fusão : 189-191 °C

Estádio C : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-carbaldeído

Agita-se durante 3 horas à temperatura ambiente 130 mg de álcool e 642 mg de óxido de manganês, dissolvido em 10 ml de diclorometano e depois filtra-se a solução. Concentra-se o filtrado sob vazio e purifica-se mediante cromatografia sobre gel de sílica (eluente : éter de petróleo/acetato de etilo : 9/1).

Ponto de fusão : 133-135 °C

Estádio D : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-(2-dimetilamino-etil)-metilamina

Sob atmosfera inerte, adiciona-se 34 mg de cloreto de zinco e 32 mg de cianoboro-hidreto de sódio dissolvido em 1 ml de metanol a uma solução, em 5 ml de metanol, de 130 mg de aldeído e de 0,22 ml de dimetiletileno-diamina. Após 6 horas à temperatura de 35°C, evapora-se o metanol. Retoma-se o resíduo em

758

diclorometano e lava-se com água. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo. Purifica-se o composto mediante cromatografia sobre gel de sílica tratado com trietilamina (eluente : acetato de etilo/metanol : 9/1).

Estádio E : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-5-(2-dimetilamino-etil)-metilamina,

Procede-se tal como no exemplo 3.

Ponto de fusão : 254-256 °C

**EXEMPLO 26 : 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-6-(1,3-di-hidroxi-3-metilpropil)-
-metilamina**

Procede-se tal como para os estádios A, B, C, D e E do exemplo 15 para se obter o 7,12-dioxa-benzo[a]antraceno-6-carboxilato de metilo que se trata de acordo com os processos dos estádios B, C e D do exemplo 25 mas utilizando como amina na etapa D, o 2-metil-2-amino-propano-1,3-diol.

Ponto de fusão : 148-150 °C.

EXEMPLO 27 : Iodeto de 7,12-dioxa-5-aza-5-metil-benzo[a]antraceno

Procede-se tal como no exemplo 1 dos estádios A, B, C, D, E, F e G e trata-se os 140 mg de 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno com 1,85 ml de iodeto de metilo. Decorridas 12 horas à temperatura ambiente ao abrigo da luz, isola-se o produto precipitado mediante filtração.

Ponto de fusão : 263-265 °C.

**EXEMPLO 28 : N2-(8-metoxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno-6-il)-N1,N1-
-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato**

Procede-se tal como para os estádios A, B, C, D, E e F do exemplo 7 e depois A, B, C, D, E, e F do exemplo 1 mas tomando como substrato de partida o 8-metoxi-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo para se obter o derivado clorado na

258

posição 6 correspondente que se trata de acordo com o processo do exemplo 2 para se obter a diamina e obtém-se o cloridrato correspondente procedendo conforme descrito no exemplo 3.

Ponto de fusão : 256-258 °C

EXEMPLO 29 : N2-(8-hidroxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno-6-il)-
-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato

Procede-se tal como para os estádios A, B e C do exemplo 10 mas tomando como substrato de partida para o estádio A o 8-metoxi-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão : 286-288 °C

EXEMPLO 30 : N2-(11-metoxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno-6-il)-
-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, cloridrato

Procede-se tal como descrito no exemplo 28 mas tomando como substrato de partida o 5-metoxi-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão : 271-273 °C

EXEMPLO 31 : N2-[11-hidroxi-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]antraceno-6-il)-
-N1,N1-metiletano-1,2-diamina, cloridrato

Procede-se tal como descrito no exemplo 29 mas tomando como substrato de partida o 5-metoxi-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão : 265-267 °C

ESTUDO FARMACOLÓGICO

Os exemplos seguintes permitem evidenciar as propriedades citotóxicas dos compostos da invenção, a sua acção sobre o ciclo celular e *in vivo* sobre um modelo leucémico.

258

EXEMPLO A : Citotoxicidade dos compostos

Utilizaram-se três linhas celulares:

- 1 leucemia murina, L1210,
- 1 carcinoma epidermoide humano, KB-3-1,
- 1 carcinoma pulmonar humano, não com células pequenas, A549.

Cultivaram-se as células em meio de cultura RPMI 1640 completo contendo 10% de soro fetal de vitela, 2mM de glutamina, 50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina e 10 mM de Hepes.

Repartiram-se as células por microplacas e expuseram-se aos compostos citotóxicos. Incubaram-se em seguida durante 2 dias (L1210) e 4 dias (A549, KB-3-1). Quantificou-se em seguida o número de células viáveis por um ensaio colorimétrico, o Minoculture Tetrazolium Assay (Carmichael J., De Graff W. G., Gazdar A. F., Minna J. D. and Mitchell J. R., Evaluation of a tetrazolium-based semi-automated colorimetric assay : assessment of chemosensitivity testing, Cancer Res., 47, 936-942, 1987). Exprime-se os resultados em CI_{50} , concentração de citotóxico que inibe de 50% a proliferação das células tratadas.

Os resultados obtidos mostram uma boa citotoxicidade geral sobre a linha L1210 com CI_{50} compreendidas entre 0,2 e 1 µM. Além disso foi possível evidenciar propriedades citotóxicas em relação a tumores sólidos tais como a linha KB-3-1 e a linha A549.

EXEMPLO B : Acção sobre o ciclo celular

Incubaram-se as células L210 durante 21 horas à temperatura de 37°C na presença de diferentes concentrações de produtos ensaiados. Fixaram-se em seguida as células com etanol a 70% (V/V), lavaram-se 2 vezes com PBS e incubaram-se

258

durante 30 minutos à temperatura de 20°C em PBS contendo 100 µg/ml de RNase e 50 µg/ml de iodeto de propídio. Calculou-se a percentagem de fase G2+M e exprimiui-se os resultados segundo uma classificação determinada em função da percentagem de células acumuladas em fase G2+M após 21 horas em relação à testemunha (testemunha : 20%). Os compostos de acordo com a presente invenção mostram uma acumulação de mais de 70% das células em fase G2+M após 21 horas para concentrações de produtos que vão de 0,5 a 50 µM.

EXEMPLO C : Actividade *in vivo* : actividade antitumoral sobre a leucemia P388

A linha P388 (leucemia murina) foi fornecida pelo National Cancer Institute (Frederick, USA). Inocularam-se as células tumorais (10⁶ células) no dia 0 na cavidade peritoneal de murganhos BDF1 fêmeas (Iffer-Credo, França) com um peso compreendido entre 18 e 20 g (grupos de 8 a 10 animais). Administrou-se os produtos no dia 1 nas doses indicadas por via intraperitoneal. A actividade antitumoral é expressa em percentagem de T/C:

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Tempo de sobrevivência médio dos animais tratados}}{\text{Tempo de sobrevivência médio dos animais testemunhas}} \times 100$$

Os resultados obtidos mostram uma excelente actividade *in vivo* no modelo leucémico P388 com por exemplo uma T/C de 196 % para uma dose de 50 mg/kg, assim como uma reduzida citotoxicidade dos compostos testemunha de um excelente índice terapêutico.

**EXEMPLO D : Comprimidos doseados a 10 mg de N2-(7,2-dioxa-3-hidroxi-
-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodia-
mina, cloridrato (Exemplo 20)**

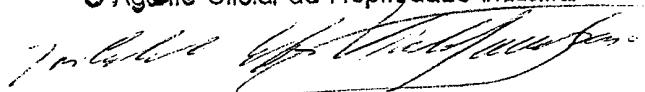
Fórmula de preparação para 1000 comprimidos:

N2-(7,2-dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-

N1,N1-dimetiletilenodiamina	10 g
Amido de trigo	15 g
Amido de milho	15 g
Lactose	65 g
Estearato de Mg	2 g
Silica	1 g
Hidroxipropilcelulose	2 g

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO

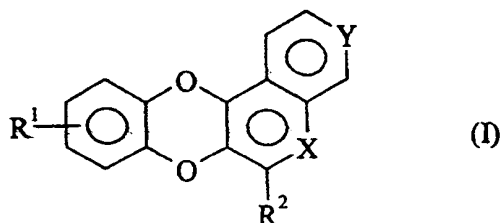
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195. r/c-Drt.

1269-053 LISBOA

Reivindicações

1. Compostos de fórmula geral (I):



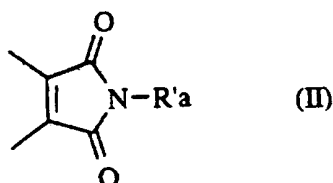
na qual:

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral O-R, na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo,

o símbolo R^2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, formilo, CF_3SO_3 , ciano, alcóxicarbonilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, arilóxicarbonilo, NR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilaminoalquilo (C_1-C_6) (sendo cada parte alquilo constituída por uma cadeia que comporta entre 1 e 6 átomos de carbono, linear ou ramificada, igual ou diferente independentemente uma da outra), e o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou um grupo de fórmula geral BNR^aR^b na qual o símbolo representa um grupo carbonilo ou metileno, os símbolos R^a e R^b têm respectivamente os mesmos significados que os símbolos R^a e R^b ou R^a representa um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada substituído por pelo menos um grupo hidroxi,

o símbolo X representa um átomo de azoto (eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral R^2 ou alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada), ou um grupo de fórmula geral $C-R^3$ na qual o símbolo R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcóxicarbonilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, ou um grupo de fórmula geral BNR^aR^b na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou um grupo metileno e os símbolos R^a e R^b têm os significados definidos antes,

ou os símbolos R^2 e X, quando o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$, com o átomo de carbono que os comporta formam em conjunto um anel de fórmula geral (II):



na qual o símbolo R^a tem os significados definidos antes,

o símbolo Y representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral $C-R^4$ na qual o símbolo R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $O-R^5$ na qual o símbolo R^5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada (eventualmente substituído por um grupo hidroxil), um grupo arilo ou heteroarilo,

entendendo-se que quando o símbolo X representa um átomo de azoto e o símbolo Y representa um grupo CH, ou quando o símbolo X representa um grupo CH e o símbolo Y representa um átomo de azoto ou quando os símbolos X e Y representam simultaneamente um grupo CH então os símbolos R^1 e R^2 não podem representar

simultaneamente um átomo de hidrogénio,

entendendo-se que o termo arilo designa um grupo fenilo ou naftilo eventualmente substituído de maneira igual ou diferente por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou tri-halogenometilo,

e o termo heteroarilo designa um grupo aromático mono ou bicíclico que contém 1 ou 2 heteroátomos escolhidos de entre O, S, N eventualmente substituído de maneira idêntica ou diferente por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou tri-halogenometilo,

os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

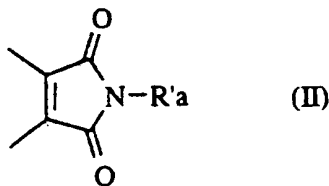
2. Compostos de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo R^2 representa um grupo de fórmula geral NR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Compostos de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo R^2 representa um grupo de fórmula geral BNR^aR^b na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou um grupo metileno, o símbolo R^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada -

aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo $R''b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4. Compostos de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$ na qual o símbolo R^3 representa um grupo de fórmula geral $BNR''aR''b$ na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou um grupo metileno, o símbolo $R''a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo $R''b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

5. Compostos de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 em que os símbolos R^2 e X, quando o símbolo X representa um grupo de fórmula geral $C-R^3$, formam conjuntamente com o átomo de carbono que os comporta um anel de fórmula geral (II):



na qual o símbolo $R'a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte

258

alquilo igual ou diferente, independentemente uma da outra, os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

6. Compostos de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 5 em que o símbolo R'a representa um grupo dimetilaminoetilo, os seus isómeros assim como os seus sais de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é o N2-(7,12-dioxa-3-hidroxi-benzo[a]antraceno-5,6-maleimido)-N1,N1-dimetiletilenodiamina, cloridrato e os seus sais de adição com uma base ou com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

8. Processo para preparação dos compostos de fórmula geral (I), caracterizado pelo facto de se utilizar como produto de partida:

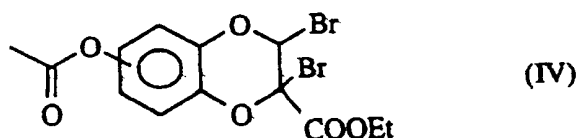
- para os compostos em que o símbolo X representa um átomo de azoto ou um grupo CH, o composto de fórmula geral (III):



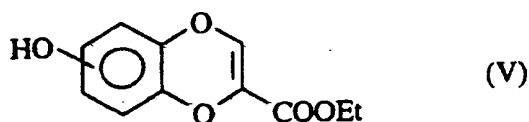
que é - ou dibromado e depois tratado com ácido metacloroperbenzóico e submetido a acção do iodeto de potássio para se obter o composto de fórmula geral (IIIa):



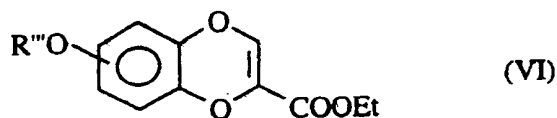
- ou acilado de acordo com uma reacção de Friedel Crafts, dibromado e depois tratado com ácido metacloroperbenzóico, para se obter um composto de fórmula geral (IV):



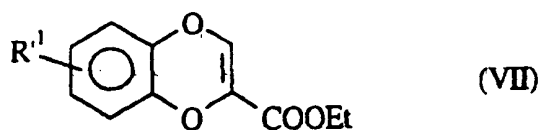
que, submetido a acção de iodeto de sódio, e depois uma base tal como etilato de sódio, permite obter o composto de fórmula geral (V):



com o qual se condensa os electrófilos de fórmula geral R''' -Halogéneo, na qual o símbolo R''' representa um grupo alquilo (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter um composto de fórmula geral (VI):



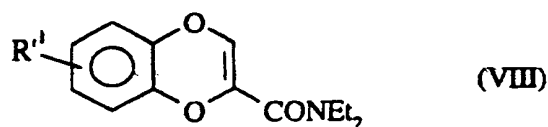
na qual o símbolo R''' tem os significados definidos antes, formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (IIIa) e (VI) o composto de fórmula geral (VII):



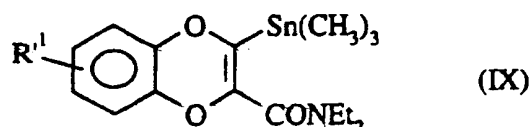
7
ZSS

na qual o símbolo R'^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo,

com o qual se condensa, após saponificação com hidróxido de sódio aquoso por exemplo, a dietilamina na presença de um agente de acoplamento tal como a 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida, para se obter um composto de fórmula geral (VIII):

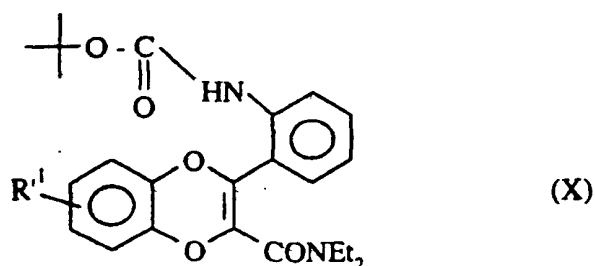


na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes, que se submete à acção de uma base forte e depois ao cloreto de trimetil-estanho, para se obter um composto de fórmula geral (IX):



na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes, com o qual se condensa, na presença de iodeto de cobre e de um complexo de metal de transição tal como o paládio:

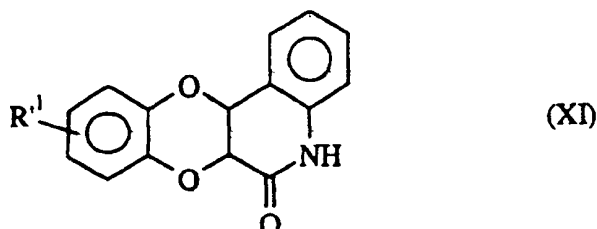
- ou a N-terc.-butoxicarbonil-2-iodoanilina, para se obter o composto de fórmula geral (X):



288

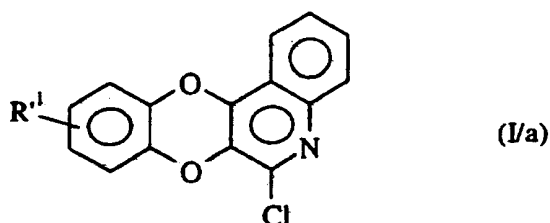
na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

que conduz, após hidrólise ácida, ao composto de fórmula geral (XI):



na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

com o qual se faz reagir $POCl_3$, para se obter o composto de fórmula geral (I/a), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



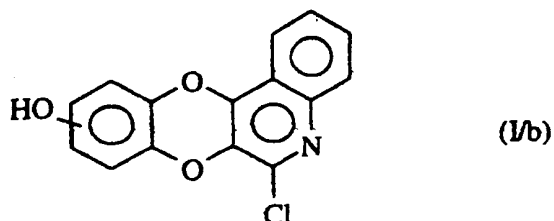
na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

que se submete, no caso em que o símbolo R'^1 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6)

de cadeia linear ou ramificada a um agente de desalquilação tal como o tribrometo

de boro por exemplo, para se obter o composto de fórmula geral (I/b), caso

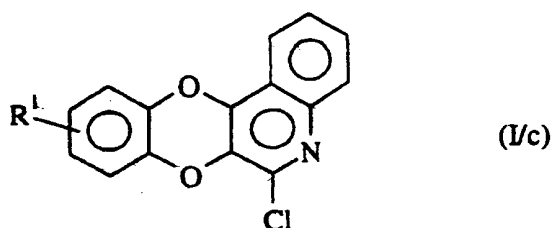
particular dos compostos de fórmula geral (I):



formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (I/a) e (I/b) o composto de

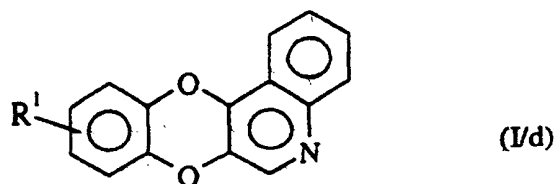
fórmula geral (I/c), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

288

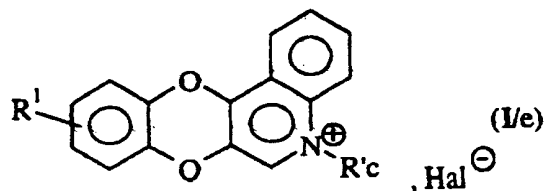


na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes na fórmula geral (I),
composto de fórmula geral (I/c):

* que se submete à acção de um agente redutor tal como o zinco, para se obter um composto de fórmula geral (I/d), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



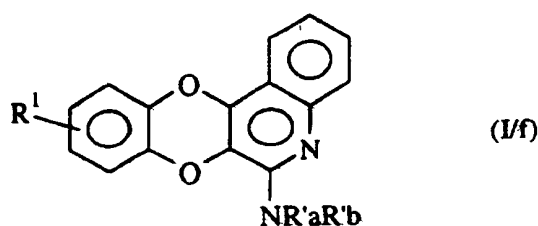
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes,
com o qual se efectua uma N-alquilação por acção de um agente de alquilação tal como o iodeto de metilo para se obter um composto de fórmula geral (I/e), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual o símbolo R'^c representa um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada e o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo,

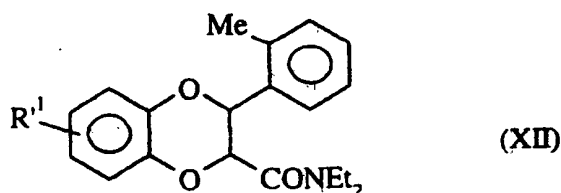
* ou, com o qual se condensa as diaminas de fórmula geral $HNR'^aR'^b$ na qual o símbolo R'^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, sendo cada parte

alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra, e o símbolo $R'b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, para se obter um composto de fórmula geral (I/f), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



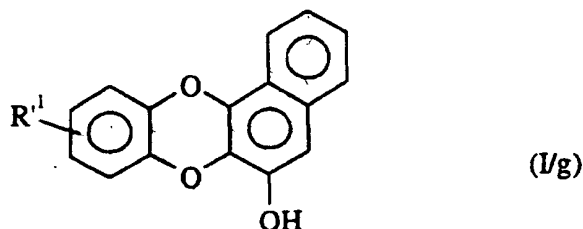
na qual os símbolos R^1 , $R'a$ e $R'b$ têm os significados definidos antes,

- ou o 2-iodotolueno para se obter o composto de fórmula geral (XII):



na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

que conduz, após a acção de uma base forte tal o diisopropilamideto de lítio ao composto de fórmula geral (I/g), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

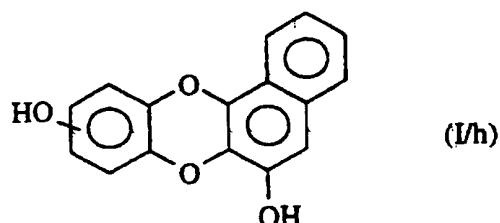


na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes,

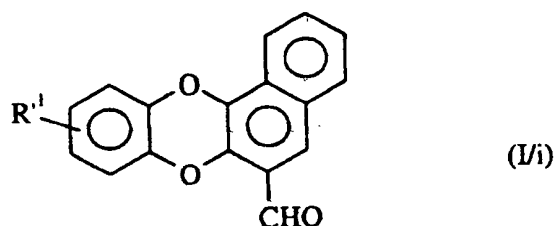
composto de fórmula geral (I/g) que se submete:

* no caso em que o símbolo R'^1 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada a um agente de desalquilação tal como o tribrometo de boro,

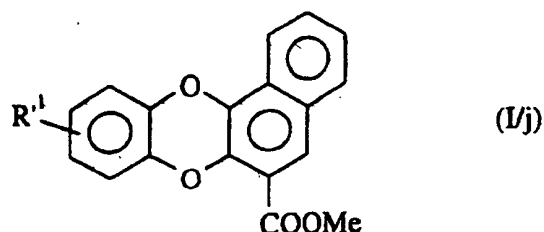
por exemplo, para se obter um composto de fórmula geral (I/h), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



* ou a acção sucessiva do anidrido trifluorometano-sulfónico, de um cianeto na presença de um complexo de metal de transição tal como o paládio, de um agente redutor tal como o hidreto de diisobutil-alumínio, para se obter o composto de fórmula geral (I/i), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



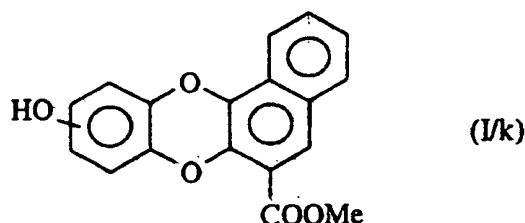
na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes, que se oxida no éster metílico por acção de um agente oxidante tal como o óxido de manganês na presença de metanol, para se obter o composto de fórmula geral (I/j), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



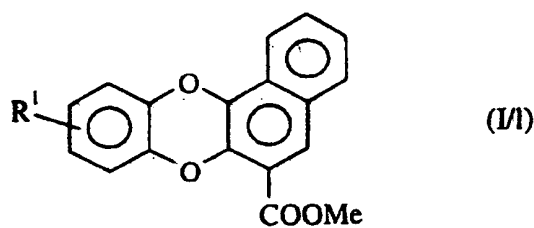
na qual o símbolo R'^1 tem os significados definidos antes, com o qual se faz reagir, no caso em que o símbolo R'^1 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, um agente de desalquilação tal como o tribometo de boro, para se

258

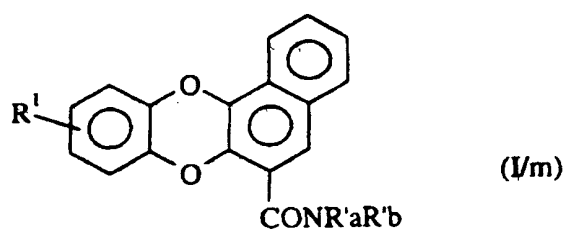
obter um composto de fórmula geral (I/k), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (I/j) e (I/k) o composto de fórmula geral (I/l), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



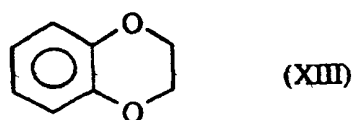
na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes na fórmula geral (I), com o qual se condensa as diaminas de fórmula geral $HNR'aR'b$ na qual o símbolo $R'a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, (sendo cada parte alquilo igual ou diferente) e o símbolo $R'b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, para se obter um composto de fórmula geral (I/m), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



258

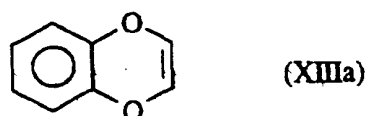
na qual os símbolos R^1 , R^a e R^b têm os significados definidos antes, entendendo-se que os compostos de fórmula geral (I/m) podem ser obtidos a partir do composto de fórmula geral (I/k) submetido aos electrófilos de fórmula geral R^1 -Halogéneo na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes, em meio básico,

- para os compostos em que o símbolo X não representa um átomo de azoto, o composto de fórmula geral (XIII):

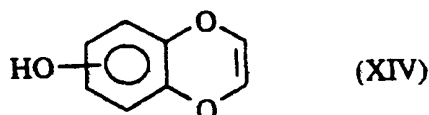


que é:

- ou dibromado e depois tratado com o ácido metacloroperbenzóico e submetido à acção do iodeto de potássio para se obter o composto de fórmula geral (XIIIa):

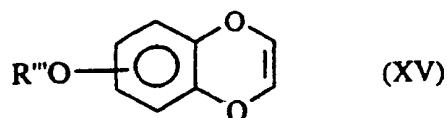


- ou acilado de acordo com uma reacção de Friedel Crafts, dibromado, tratado com ácido metacloroperbenzóico, submetido à acção de iodeto de sódio e depois uma base para se obter o composto de fórmula geral (XIV):

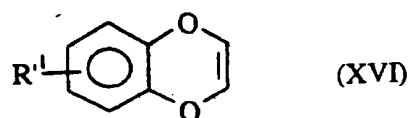


com o qual se condensa os electrófilos de fórmula geral R''' -Halogéneo na qual o símbolo R''' representa um grupo alquilo (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter um composto de fórmula geral (XV):

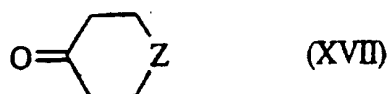
258



na qual o símbolo R''' tem os significados definidos antes, formando o conjunto dos compostos de fórmulas gerais (XIIIa) e (XV) o composto de fórmula geral (XVI):



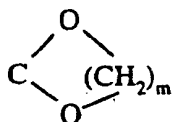
na qual o símbolo R'^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi (C_1 - C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, com o qual se condensa, após a acção de uma base forte tal como o butil-lítio por exemplo, os electrófilos de fórmula geral (XVII):



na qual o símbolo Z representa um grupo $NCOOEt$ ou um grupo de fórmula geral



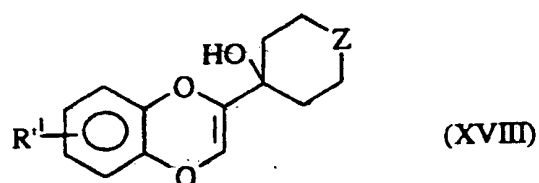
na qual os símbolos R^5 e R^6 representam, cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogénio ou formam em conjunto um anel de fórmula geral



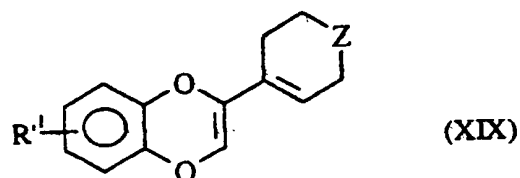
na qual o símbolo m representa o número 2 ou 3,

para se obter um composto de fórmula geral (XVIII):

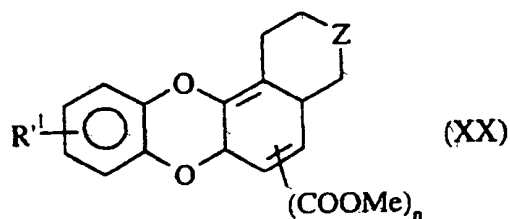
285



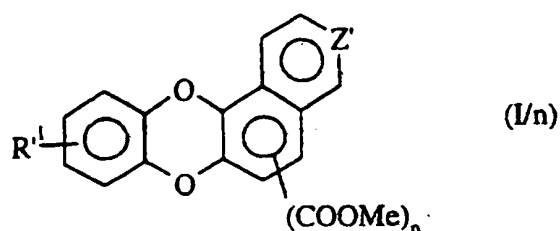
na qual os símbolos R^{11} e Z têm os significados definidos antes, que se desidrata na presença de cloreto de mesilo por exemplo, para se obter um composto de fórmula geral (XIX):



na qual os símbolos R^{11} e Z têm os significados definidos antes, com o qual se condensa o acetileno-dicarboxilato de metilo ou o propiolato de metilo para se obter um composto de fórmula geral (XX):

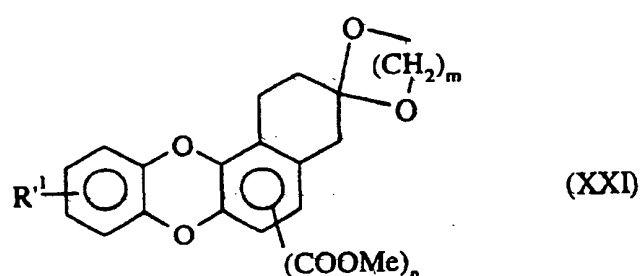


na qual os símbolos R^{11} e Z têm os significados definidos antes e o símbolo n representa o número 1 ou 2, que se submete à acção de um agente oxidante tal como o ortocloranilo ou a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para se obter - o composto de fórmula geral (I/n), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

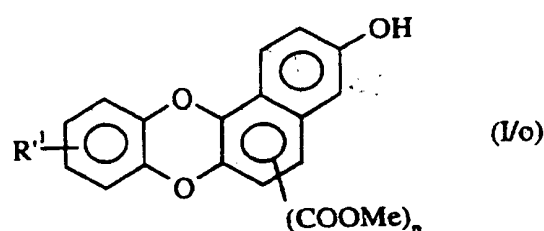


na qual os símbolos R^{11} e n têm os significados definidos antes e o símbolo Z' representa um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral $C-R^7$ na qual o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $O-(CH_2)_m-OH$ na qual o símbolo m representa o número 2 ou 3,

- ou o composto de fórmula geral (XXI):

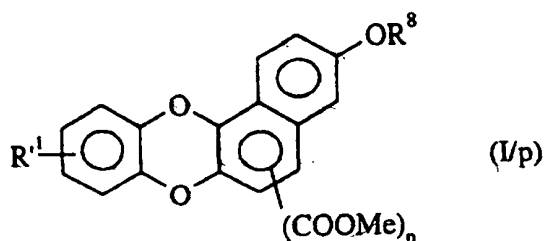


na qual os símbolos R^{11} , n e m têm os significados definidos antes, que se submete sucessivamente ao desbloqueio do acetal em meio ácido, à formação de um éter sililado, à oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona e ao desbloqueio do éter sililado com um agente fluorado, para se obter um composto de fórmula geral (I/o), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

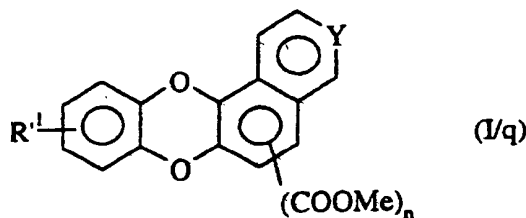


na qual os símbolos R^{11} e n têm os significados definidos antes, com o qual se condensa diversos electrófilos de fórmula geral R^8 -Halogéneo na qual o símbolo R^8 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, para se obter os compostos de fórmula geral (I/p), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

ZSS



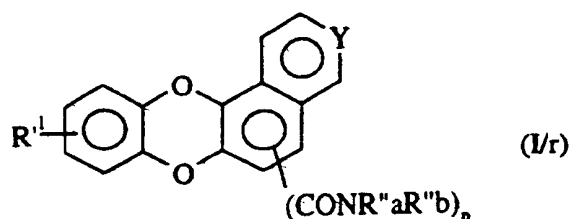
na qual os símbolos R^1 , n e R^8 têm os significados definidos antes, formando os compostos de fórmulas gerais (I/n), (I/o) e (I/p) o conjunto dos compostos de fórmula geral (I/q), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R^1 e n têm os significados definidos antes e o símbolo Y tem os significados definidos antes na fórmula geral (I), composto de fórmula geral (I/q) com o qual:

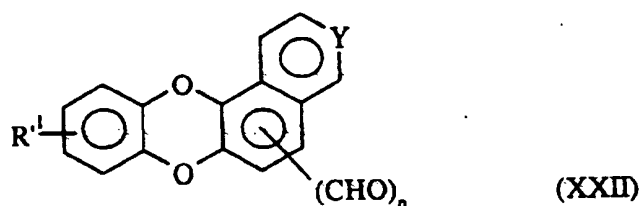
* quando o símbolo n representa o número 1 ou 2, se condensa as diaminas de fórmula geral HNR^aR^b na qual o símbolo R^a representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada (sendo cada parte alquilo igual ou diferente independentemente uma da outra) ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, substituído por pelo menos um grupo hidroxí, e o símbolo R^b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada para se obter os compostos de fórmula geral (I/r), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

258



na qual os símbolos R'^1 , $R''a$, $R'''b$, n e Y têm os significados definidos antes,

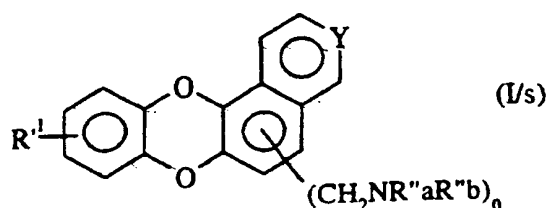
* ou, quando o símbolo n representa o número 1 ou 2, que se submete a condições redutoras para se obter o álcool correspondente que se submete a uma oxidação no aldeído na presença de óxido de manganês para se obter um composto de fórmula geral (XXII):



na qual os símbolos R'^1 , Y e n têm os significados definidos antes,

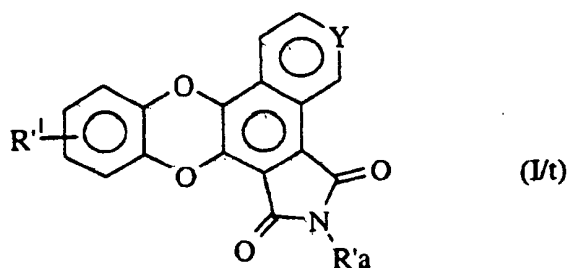
que se condensa, na presença de cloreto de zinco e de cianoboro-hidreto de sódio, com as diaminas de fórmula geral $HNR''aR'''b$ na qual o símbolo $R''a$ representa um grupo dialquilo (C_1-C_6) - de cadeia linear ou ramificada - aminoalquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada, substituído por pelo menos um grupo hidroxí, e o símbolo $R'''b$ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6) de cadeia linear ou ramificada para se obter os compostos de fórmula geral (I/s), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):

255



na qual os símbolos R'^1 , $R''a$, $R''b$, Y e n têm os significados definidos antes,

* ou quando o símbolo n representa o número 2 aos compostos de fórmula gera (I/t), caso particular dos compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R'^1 , $R'a$ e Y têm os significados definidos antes,

formando os compostos de fórmula geral (I/a-t) o conjunto dos compostos de acordo com a presente invenção, que se purificam, neste último caso, de acordo com uma técnica clássica de purificação, que podem, se assim se desejar, ser separados nos seus diferentes isómeros ópticos ou geométricos ou salificados com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

9. Composições farmacêuticas que contêm, como princípio activo, pelo menos um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, sozinho ou em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

10. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 9 que contêm pelo menos um princípio activo, agente antitumoral de acordo com uma

qualquer das reivindicações 1 a 7, úteis no tratamento de cancro.

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



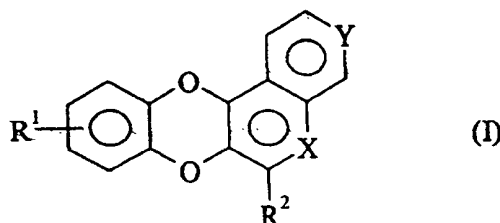
JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Resumo

“Derivados 7,12-dioxa-benzo[a]antracênicos substituídos, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que os contêm”

A invenção diz respeito a compostos de fórmula geral (I):



na qual os símbolos R^1 , R^2 , X e Y têm os significados definidos na memória descritiva, aos seus isómeros geométricos e/ou ópticos e aos seus de adição com um ácido ou com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem interessantes propriedades farmacológicas. Têm uma excelente citotoxicidade *in vitro* não somente sobre linhas leucêmicas mas igualmente sobre linhas de tumores sólidos e têm igualmente uma acção sobre o ciclo celular e são activos *in vivo*, sobre um modelo leucémico. Estas propriedades permitem a sua utilização em terapêutica como agentes antitumor.

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO

A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA